

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Sindrome Antifosfolipidoaren errebisio bibliografikoa

Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko kasu baten inguruan

Egilea

Jone Zugaza Goienetxea

Zuzendaria

Jon Ander Atucha Fernandez

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
2. HELBURUAK	3
3. MATERIAL ETA METODOAK	4
4. EMAITZAK.....	5
4.1 ZER DA SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOA ETA NOLA GARATZEN DA? OROKORTASUNAK ETA PATOGENESIA	5
4.1.1 Antigorputz antifosfolipidoak.....	5
4.1.2 Sindromean inplikaturako plasma proteinak.....	7
4.1.3 Tronbosiaren sortzeko mekanismoak	10
4.2 ADIERAZPEN KLINIKOAK.....	16
4.2.1 Kasu klinikoa	19
4.3 DIAGNOSTIKOA	19
4.3.1 Onartutako sailkapen irizpideak	20
4.3.2 Sindromearekin erlazionaturako baina sailkapen irizpideetatik kanpo geratzen diren ezaugarriak.....	22
4.3.3 Diagnostikoa egitea.....	25
4.3.4 Sindrome antifosfolipido katastrofikoaren (SAFK) diagnostikoa	33
4.3.5 Kasu klinikoa	33
4.4 TRATAMENDUA ETA PREBENTZIOA.....	34
4.4.1 Tronbosiaren prebentzio sekundarioa.....	35
4.4.2 Tronbosiaren prebentzio primarioa.....	41
4.4.3 Sindrome antifosfolipido katastrofikoaren tratamendua.....	43
4.4.4 Kasu klinikoa	44

5. EZTABAIDA ETA ONDORIOAK	44
6. BIBLIOGRAFIA	47

1. SARRERA

Sindrome antifosfolipidoa, definizioz, hartutako tronbofilia autoimmune bat da, zain edo arteria tronbosirako joeragatik edo/eta haurdunaldiaren konplikazio eta fetu galeragatik bereizgarria dena, betiere antigorputz antifosfolipidoak modu iraunkorrean positiboak izanik^(1,2). Definizio hau kontutan hartuta, sindrome hau hainbat espezialitate medikoren barruan sar daitekeen eritasuna da; izan ere, mediku erreumatologo, hematologo edota obstetrikoei jardun dezakete kasu hauen aurrean. Hala ere, komeni da hasiera batetik lanaren ardatza zein izango den zehaztea; izan ere, gaur egun kontsideratzen da sindrome antifosfolipido obstetrikoa, zeinetan haurdunaldiaren konplikazioak jazotzen diren, sindrome antifosfolipido tronbotikoaren azpitalde ezberdin eta berezi bat dela. Izan ere, ikusi da sindrome obstetrikoren patogenesia eta progresioa ezberdina dela zenbait aspektutan⁽¹⁾. Gauzak horrela, lan honen garapenean zehar (patogenesian eta adierazpen klinikoen ataletan, batez ere) gaixotasunaren aldaera tronbotikoan sakonduko da.

Esan daiteke sindrome antifosfolipidoaren ezagutza nahiko berria dela medikuntza modernoaren testuinguruan; izan ere, duela 100 urte ingurukoak dira lehenengo aurkikuntzak. 1906. urtetik 1962. urtera, ia 60 urtez, sindromearen inguruko aurkikuntzak sifiliaren test diagnostikoan faltsu positiboa ematen zuen antigenoaren (gaur egun kardioplipina bezala ezagutua) identifikazioaren arloan eman ziren, lupus eritematoso sistemikoarekin (LES) erlazionatzen zena. Ia beste 30 urtez, antikoagulatzaile lupikoaren eta antikardioplipinaren definizio eta mekanismoak azaldu ziren, baita hauen erlazio posiblea abortuekin eta zenbait burmuineko afektazioarekin ere –infartu zerebral errepikatuak, adibidez–, eta 80. hamarkadan eman zitzaion gaixotasunari gaur egun ezagutzen dugun “sindrome antifosfolipido” izena. Dena den, ia 1990. urtean izan zen lupusarekin erlazionatzen ez zen sindrome antifosfolipidoa lehen aldiz definitu zen momentua, sindrome primario eta sekundarioa historian lehen aldiz bereiztuz. Handik aurrera, laborategiko tekniken eta zientziaren aurrerakuntza abiadura esponentzialarekin batera, sindromearen mekanismo biokimikoak eta patogenesia hobeto ezagutzen hasi ziren, gaur egun arte, non oraindik ere argitzeko hainbat galdera geratzen diren⁽³⁾.

Hala, 90. hamarkada arte uste zenaren kontrara, sindrome antifosfolipidoa bi forma nagusitan ager daiteke: modu isolatuan, edo bestelako egoera autoimmunerekin erlazionatuta. Lehenengo kasuan, sindrome antifosfolipido primario moduan ezagutzen da; bigarrenean, aldiz, sekundario bezala. Azken honetan, sindromearekin gehien erlazionatzen den gaixotasuna LES da ^(1,2).

Gaixotasunaren prebalentziaren inguruan eztabaida dago, eta izatez, populazio orokorrean antigorputz antifosfolipidoen positibotasun prebalentzia ezezaguna da ^(4,5). Sindromeari berari dagokionez, datuen arabera, bere intzidentzia 5 kasu berri 100.000 pertsona/urteko dira, eta prebalentzia aldiz, 100.000 pertsonako 40-50 kasu inguru ⁽⁶⁾. Garrantzitsua da aipatzea plasman antigorputz positiboak dituzten pertsona guztiek ez dutela sindromea garatzen; populazio orokorrean hauen positibotasun prebalentzia %1-%5 artekoa da (zenbait taldetan altuagoa izanik –zaharretan edo LES duten pazienteetan, adibidez⁽¹⁾–), nahiz eta hauetatik, gutxiengo batek garatzen duen sindrome antifosfolipidoa ^(1,6).

Hasieran aipatutako ezaugarri klinikoez gain (tronbosi joera eta haurdunaldiaren konplikazioak), sindrome hau beste modu batzuetan ere adieraz daiteke, nahiz eta gaur egun onartutako sailkapen irizpide klinikoaren barruan (1999. urtean argitaratutako eta 2006. urtean errebisatutakoak) ez sartu. Batzuetan, antigorputz positiboak dituzten pazienteek ez dute sintomarik azaltzen; beste batzuetan, aldiz, livedo reticularis, tronbozitemia edota nefropatia agertzen dira, baita bihotz balbulopatiak, anemia hemolitikoa edo disfuntzio neurologikoa, besteak beste⁽⁴⁾. Sindrome honek, gainera, beste agerpen mota berezi bat dauka, oso gutxitan agertzen dena (<%1, ^(1,6) baina hilkortasun tasa altua duena, “sindrome antifosfolipido katastrofiko” bezala ezagutzen dena. Honetan, fenomeno tronbotikoak sare mikrobaskular osoan zehar gertatzen dira, hainbat organo kaltetzen dituen akats multiorganikoan bukatuz ^(7,8,9).

Gaixotasunaren patogenesisian funtsezkoak dira antigorputz antifosfolipidoak, eta baita ezinbesteko baldintza, kriterio klinikoekin batera, diagnostikoa eta sailkapena egin ahal izateko. Antigorputz antifosfolipidoak zelula mintzetako fosfolipidoekin lotzen diren lotura-proteinen aurka bideratutako immunoglobulinak edo antigorputzak dira ⁽¹⁰⁾; auto-antigorputzak, hain zuzen ere. Hiru dira gaur egun diagnostikorako erabiltzen direnak: antikoagulatzaile lupikoa (AL), kardioplipinaren aurkako antigorputzak

(antigorputz antikardiolipina, aCL) eta beta-2-glikoproteina-I-en aurkako antigorputzak (anti- β 2GPI edo a β 2GPI), zeinak IgG edo IgM isotipoak izan daitezkeen, tituluen maila erdi edo altuetan. Antigorputz hauek, zelula mintzean kokatzen diren zenbait hartzaileraren bitartekaritzari esker, zelula mota ezberdinen paretetara lotzen dira, seinalizazio ur-jauzi ezberdinak martxan jarritz, azkenean gaixotasunaren patogenesiaren parte diren eragile pro-inflamatorioen gain-erregulazioa eraginez. Hala ere, diagnostikoa egiteko garrantzitsuak izan daitezkeen beste antigorputz berri batzuen bilaketa gomendatzen dute zenbait ikerketek ^(1,10,11,12).

Tratamenduaren alorrean, sindrome antifosfolipidoaren bai prebentzioa baita tratamendua egiteko, paziente bakoitzaren arrisku balorazio eta estratifikazioa egitea ezinbestekoa da; izan ere, sindrome honetan, populazio orokorrean bezala, gertaera tronbotikoak kausa anitzekoak izan ohi dira ⁽⁵⁾. Horretarako, arrisku estratifikazioan lagun dezaketen zenbait tresna proposatu dira, puntuazio desberdinetan oinarritzen direnak ^(6,12). Oro har, bai tratamendurako eta bai prebentziorako estrategia desberdinak jarraitzen dira tronbosi motaren arabera, eta bestelako gaixotasun autoimmuneren presentziaren arabera; orokorrean esanda, antikoagulatzaileak dira terapia erabilienak, nahiz eta terapia potentzial alternatibo gero eta gehiago proposatu diren azken urteetan ^(1,2,5).

Gauzak horrela, eskuragarri dagoen literaturan, sindrome antifosfolipidoaren inguruko aspektu guztietan (prebalentzia, metodo diagnostikoak, tratamendua, etab.) dagoen eztabaida agerian geratzen da, batez ere ikerketa berriak argitaratzen diren heinean. Eztabaidagarriak diren horrenbeste elementu izanda, lan honek aztergai duen sindrome hau hainbat ikerketa berriren itu bihurtu da eta hala, azken hamarkadan, bere ezagutza nabarmen handitu da, nahiz eta, era berean, galdera berriak sortu diren bere mekanismo patogeniko, manei, diagnostiko eta abarrei dagokienez.

2. HELBURUAK

Jarraian aurkezten den lanaren helburuak bi dira:

1. Sindrome antifosfolipidoaren inguruan argitaratutako literaturaren errebisio bat egitea, publikatutako lanak antolatuz, laburbilduz, gaur egun argi dauden kontzeptuak finkatuz eta oraindik ezezagunak diren edo eztabaidan daudenak identifikatuz.

2. Basurtuko Unibertsitate Ospitalean jazotako eta Sindrome Antifosfolipido bezala diagnostikatutako kasu kliniko bat aztertzea, landutakoaren arabera kasu horretan egindako diagnostiko eta maneia kritikoki analizatzeko.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Lan honen idazketarako Sindrome Antifosfolipidoaren inguruko literaturaren bilaketa eta errebisio sistematikoa burutu dira, arlo honen inguruan sakonki landu duten ikertzaileek eta elkarte zientifikoek argitaratutako zenbait artikulua zientifiko, errebisio artikulua eta liburu hautatuz. Artikuluen araketa hasi aurretik, lanaren ardatz nagusiak definitu dira, ondoren bibliografia ahalik eta modu ordenatuenean bilatu ahal izateko. Hala, hurrengoak kontsideratu dira elementu nagusi: sindromearen orokortasunak, epidemiologia, patogenesia, adierazpen klinikoak, diagnostikoa eta tratamendua eta prebentzioa.

Behin zehaztuta, horietako bakoitzaren inguruko bilaketa bat burutu da datu base nagusietan eta liburuetan. Alde batetik, sindrome antifosfolipidoaren elementu nagusien inguruan egin diren beste errebisio artikulua eta ikerketak bilatu dira; horretarako, bilaketa bibliografiko sakona egin da hurrengoetan: Pubmed, Google Scholar eta Cochrane Database of Systematic Reviews datu baseetan. PubMed bilaketa ondorengo terminoen bidez burutu izan da: antiphospholipid syndrome[MeSH Major Topic] OR (beta 2 glycoprotein I) OR (lupus anticoagulant) OR (thrombotic) OR (treatment) OR (diagnosis) OR (pathogenesis); beste bietan, erabilitako hitz gakoak honakoak izan dira: “*antiphospholipid syndrome*” “*antiphospholipid antibodies*”, “*B2 glycoprotein*”, “*lupus anticoagulant*”, “*diagnosis and treatment*”, “*pathogenesis*”. Gainera, gehienez 15 urteko filtroa jarri da; hau da, 2004. urtetik aurrerako artikulua bilatu dira. Horrez gain, aipatutako artikulua horiek auto-immunitate, hematologia eta erreumatologiako espezialitateen aldizkari zientifikoetan argitaratutakoak izan dira. Artikuluez gain, bestalde, informazio gehigarria lortzeko bi liburu erabili dira: bata hematologiako liburu bat eta bestea, zehazki Sindrome Antifosfolipidoaren gaia jorratzen duen liburu bat.

Bilaketa egin ondoren, zenbait artikulua eta errebisio aukeratu dira (40, zehazki), geroago horien irakurketa egiteko. Hala, hasierako bilaketan hautatutako 40 artikuluetatik, azkenean 22 izan dira aztertutako; baztertutako 18 artikuluetatik, 15

informazio zaharkitua izateagatik kendu dira, eta beste 3 errepikatutako informazio gehiegi izateagatik. Beraz, jakintza ahalik eta zehatzena eta berriena lortzeko, soilik artikulu eguneratuenak izan dira hautatuak, eta 2012. urtetik aurrera argitaratutako idatziak bakarrik erabili dira, bi salbuespenekin (lanerako informazio garrantzitsua biltzen zituzten 2006 eta 2008ko ikerketak). Ondoren, artikuluetan bildutako informazio esanguratsuena konparatu eta konbinatu dira, eta baita gaur egun eztabaidan edota oraindik ezezagunak diren aspektuak identifikatu. Liburuei dagokienez, bakoitzean intereseko kapituluak (7 kapitulu liburuetako batean eta kapitulu 1 bestean) irakurri eta aztertu dira.

Gainera, Basurtuko Unibertsitate Ospitalean erregistratutako Sindrome Antifosfolipido baten kasua aztertu da. Horretarako, historia klinikoak kontsultatzeke Osakidetzaaren programa informatikoaren bitartez eta lan honen tutorearen autorizazioaren bidez, paziente jakin baten datu kliniko nagusiak bildu dira, zeinak lan honen garapenerako esanguratsuak diren.

4. EMAITZAK

4.1 ZER DA SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOA ETA NOLA GARATZEN DA? OROKORTASUNAK ETA PATOGENESIA

Sindrome antifosfolipidoa (SAF) gaixotasun auto-immune sistemikoa da, modu iraunkorrean positiboak diren antigorputz antifosfolipidoen presentzian, fenomeno tronbotikoak (eta horrekin erlazionatutako morbiditatea) edota haurdunaldiaren konplikazioak jazotzen direneko gaixotasuna, hain zuzen ere ^(1,2,4,12). Orokorrean, emakumeek gehiago jasaten dute gaixotasuna (eritasun auto-immune gehienak bezala), eta prebalentzia igo egiten da adinarekin ⁽¹²⁾. Gertaera tronbotiko hauek hainbat faktore pro-tronbotikoren interakzioaren ondorioa dira. Baina, zer dira antigorputz antifosfolipidoak eta nola eragiten dituzte fenomeno tronbotiko hauek?

4.1.1 Antigorputz antifosfolipidoak

Antigorputz antifosfolipidoak (aFL) auto-antigorputzen talde heterogeneoa dira, zelula mintzetan negatiboki kargatutako fosfolipidoekin lotzen diren plasma proteinen aurkako antigorputzak, organismoak berak ekoizten dituenak. Beraz, hasteko, aipatu beharra dago “antigorputz antifosfolipido” terminoa ez dela erabat egokia ⁽¹³⁾; izan ere,

esan bezala antigorputzak ez dira zuzenean antifosfolipidoen aurka aritzen, hauekin lotzen diren proteinen aurka baizik. Nahiz eta antigorputzek lotzen dituzten antigenoen zerrenda luzea izan, soilik 3 dira onartutako azken sailkapen irizpideen barruan sartzen direnak: anti- β 2-Glikoproteina-I antigorputzak ($a\beta$ 2GPI), antigorputz antikardiolipina (aCL) eta antikoagulatzaile lupikoa (AL). Lehenengo bien izena lotzen duten antigenoagatik izendatzen dira: $a\beta$ 2GPI-ek, beta-2-glikoproteina-I - β 2GPI- (modu isolatuan) lotzen dutelako, eta aCL, kardioproteina fosfolipidua eta β 2GPI proteinaren konbinazioa lotzen dutelako. Aldiz, AL edo antikoagulatzaile lupikoaren definizioa ezberdina da, eta lotzen duten antigenoa baino, bere jardueran edo funtzionalitatean oinarritzen da. Hau da, antikoagulatzaile lupiko bezala ezagutzen da *in vitro* saioetan koagulazio denbora luzatzea eragiten duen antigorputzen populazioa ⁽¹⁴⁾. Fenomeno paradoxikoa da hau, *in vitro* saioetan koagulazioa luzatzen duelako, baina pazienteetan faktore pro-koagulatzaile bezala aritzen delako ⁽¹⁴⁾. Antikoagulatzaile lupikoa $a\beta$ 2GPI antigorputzek edo protrombinaren aurkako antigorputzek (aPT) eragin dezakete, baina zenbait kasutan hauen ausentzia ere aurki daiteke ^(1,14). Bere izena ez da erabat egokia, eta hainbat kasutan erlazio okerra egiten da arrazoi honengatik; izan ere, AL lehen aldiz LES zuten pazienteetan aurkitu zen, baina ez da eksklusiboa hauen artean ⁽¹⁵⁾. Klasikoki, onartu izan da AL tronbosiaren adierazle garrantzitsua dela ⁽⁷⁾, baina azken urteetako ikerketek diotenez, koagulazio ur-jauzian inplikaturako proteinen aurkako antigorputzek edo β 2GPI proteinaren domeinu zehatzen aurkakoei esangura nabaria izan dezakete sindromearen garapenean ⁽¹²⁾.

Datu epidemiologikoei begira, populazio orokorrean aFL-en positibotasun prebalentzia %1-%5 artekoa da, nahiz eta hauetatik, gutxiengo batek garatzen duen sindrome antifosfolipidua ^(1,6); hala ere, prebalentzia altuagoa da hurrengo taldeetan: paziente nagusietan, multimedikatuta dauden pazienteetan, infekzioak dituztenetan (GIB edo HBB, esaterako), edo beste gaixotasun autoimmuneak dituztenetan (LES, gehienbat) ⁽¹⁾. Azken hauetan, estimatzen da %20 eta %30 artean antigorputzen profil erdi-altua dutela ⁽⁵⁾. Gaixotasun auto-immunerik gabeko pazienteen artean (eta adierazpen kliniko esangarriren bat izan dutenetan) aldiz, aldakorra da paziente motaren arabera: haurdunaldian konplikazioak izan dituzten emakumeen artean, antigorputzen positibotasuna %6 ingurukoa da, %10 zain-tronbositutako pazienteen artean, eta %17 50 urte baino gutxiago eta istripu zerebro baskularra izan dutenen

artean ^(1,5). Dena den, estimazio hauen fidagarritasuna ez da erabatekoa eta emaitzen analisisan limitazioak agertzen dira. Izan ere, gaixotasunari buruzko ikerketa epidemiologiko gutxi egoteaz gain, portzentaje horiek eskaintzen dituzten ikerketa asko 2000. urtea baino lehen argitaratutakoak dira; gutxitan betetzen dituzte gaur egun diagnostikoa egiteko beharrezkoak diren laborategiko irizpideak; ikerketen diseinua ez zen erabat egokia izan beste zenbait kasutan; antigorputzen testak behin bakarrik egin zituzten pazienteekin egindako ikerketak ziren; edota positibotzat emandako emaitzak oso mugan zeuden baloreekin kontsideratu ziren ⁽⁵⁾. Hortaz, nahiz eta gertaera tronbotikoen eta antigorputz positibotasunaren arteko erlazio posibleak agerian geratzen diren, azken hauen benetako prebalentziak oraindik ere ez dira erabat ezagunak.

Dena den, gaixotasunaren patogenesia bere osotasunean ulertzeko, ez da nahikoa antigorputz antifosfolipidoak zer diren jakitearekin; halaber, hauek adierazpen klinikoak zein modutan eragiten dituzten ulertu beharra dago. Horretarako, era berean, lehenik eta behin SAF-ean esangura handieneko plasma proteinak ezagutzea komeni da ⁽¹³⁾. Hauetatik, ikerketa guztiak ados daude $\beta 2$ GPI sindrome honetan garrantzi handieneko proteina plasmatikoa dela ^(2,13).

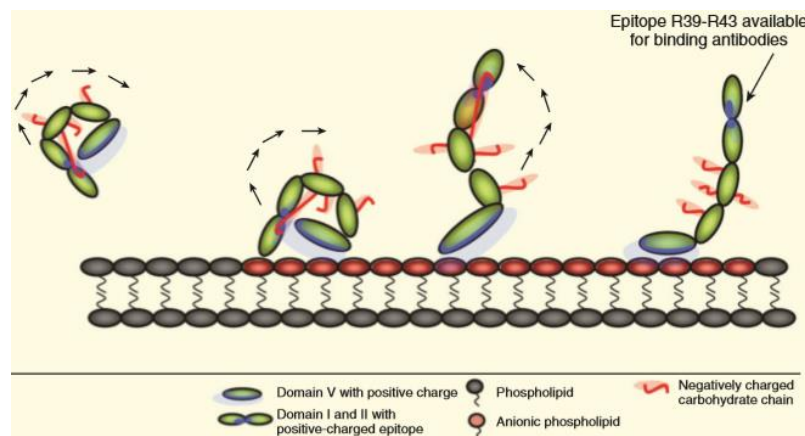
4.1.2 Sindromean inplikaturako plasma proteinak

4.1.2.1 Beta-2-glikoproteina-I ($\beta 2$ GPI)

Beta-2-glikoproteina-I (edo H apolipoproteina) kate bakarreko plasma apolipoproteina bat da, konplementuaren kontrolerako proteina familiaren barruan dagoena, eta nahiz eta bere funtzioa oraindik argi egon ez, badirudi erlazionatuta dagoela sortzetiko immunitatearekin eta koagulazioarekin ^(8,13,15). $\beta 2$ GPI-a negatiboki kargatutako mintzetara eta zelula errezeptoreetara lotzen da ⁽⁸⁾. $\beta 2$ GPI-ak 5 domeinu ezberdin agertzen ditu bere egiturari, I-V domeinuak, hain zuzen ere. V domeinua fosfolipidoak dituen gainazalak lotzeko ezinbestekoa da, eta I domeinua, aldiz, zelula kanpoko eremura zabaltzen da; bertan, bestelako plasma proteinekin eta antigorputzekin elkarrekintzak gertatzen dira ⁽¹²⁾. Apolipoproteinaren konformazioak garrantzia dauka bere antigorputzekin lotzeko joeran eta hortaz, bere potentzial pro-tronbotikoan. $\beta 2$ GPI bi konformazio nagusitan ager daiteke (**1 Irudia**): lehena, zirkularra, zeinetan

I eta V domeinuak elkarri lotuta dauden; eta bigarrena, “aingura” motako konformazioa (edo J itxurakoa), non aurreko bi domeinuak, I eta V, askatu egiten diren. Forma zirkularrean, I domeinuan dagoen epitopo kritikoa edo immunogenikoa (B zelulekin lotzen dena) izkutatuta geratzen da, eta hala azaltzen da plasman aske dagoen bitartean. Aldiz, fosfolipidoen gainazal batekin elkar eragitean, V domeinua hauetara lotu, eta I domeinutik askatu egiten da, “aingura” forma hartuz eta epitopo immunogenikoa B zelulekin edo antigorputzekin lotzeko agerian utziz ^(2,7).

1 Irudia. β 2GPI glikoproteinaren konformazio ezberdinak. Plasman dagoen bitartean, β 2GPI forma zirkularrean agertzen da, I-V domeinuek elkar ukitzen dutelarik. Negatiboki kargatutako zelula mintzeko fosfolipidoetara hurbiltzean, V domeinua I domeinutik askatu eta fosfolipidoetara lotzen da: J edo aingura forma hartzen du eta I domeinuko epitopo immunogenikoa, antigorputzekin lotuko dena, agerian geratzen da. *Jatorria: Rand JH, Wolgast LR. Chapter 141 The Antiphospholipid Syndrome. Hematology; 2018. p. 2088-2101.*



Honek garrantzia dauka aurrerago azalduko diren mekanismo tronbotiko posibleei begira. Gainera, ikerketetan ikusi denez, batez ere modu zehatzagoan I domeinuaren aurka aritzen diren auto-antigorputzek daukate garrantzia patogenesiaren arloan, ikusi delako arrisku tronbotikoa horiekin igotzen dela, gainontzeko domeinuen aurka doazen antigorputzekin alderatuta. Ikerketa horietan, I domeinuko epitopo immunogenikoa ezagutzen zuten antigorputzek antikoagulatzaile lupiko erreakzio indartsua eragiten zuten eta tronbosi arriskuarekin estuki korrelazionatzen ziren. ^(12,13).

4.1.2.2 Protrona

Protrona edo II koagulazio faktorea K-bitamina-menpeko kate bakarreko glukoproteina bat da; odoleko koagulazio sistemaren ardatz nagusia den tronbinaren aurreko entzima edo proentzima da ^(12,13,14). Protrona Ca^{2+} menpekoa den eta fosfatidil-serinarekin afinitate handiz lotzen den eremu bat dauka bere N-muturrean ⁽¹⁴⁾; honela, fosfatidilserina/protrona (PS/PT) konplexuak sortzen dira. Aurreko taldeko glukoproteinen aurkako antigorputzek bezala ($\alpha\beta 2\text{GPI}$), badirudi tronbinaren aurkako ere antikoagulatzaile lupiko aktibitatea izan dezakeela, baita PS/PT konplexuen aurkako ere, eta beraz, tronbosi arriskua igo. Izatez, ikusi da tronbosirako arrisku faktore indartsuagoa direla PS/PT konplexuaren aurkako antigorputzak, soilik tronbinaren aurkako antigorputzak baino ^(12,13).

4.1.2.3 Anexina A2 eta A5

Anexina A2-ren funtzio garrantzitsua $\beta 2\text{GPI}$ -a zelula mintzarekin lotzea da ⁽¹³⁾.

Anexina A5-ari dagokionez, anexinen familiako kaltzio menpeko proteina honek ere fosfolipidoekin egiten ditu loturak. Bere ohiko funtzioa antikoagulatzailea da; izan ere, zelulen mintzean negatiboki kargatuta dauden fosfolipidoen buru polarren gainean bi-dimentsiotako babes-ezkutu bat eratzen du, koagulaziorako beharrezkoak diren konplexu pro-koagulatzaileak sortzea eragotziz ^(7,13). Gaur egun dauden ikerketen arabera, badaude anexina 5-aren aurkako antigorputzak, baina hauek ez dute bere ekintza eragozten, bai ordea $\beta 2\text{GPI}$ -en I domeinuaren aurka aritzen diren antigorputzek, sortzen den babes hori apurtzen baitute koagulazioa eta tronbosia bultzatuz ^(7,13).

4.1.2.4 Plaketa-faktorea 4

Plaketa faktorea-4 edo PF4 aktibatutako plaketek ekoizten dute, eta rol pro-koagulatzaile markatua dauka mekanismo ezberdinen bitartez ^(7,16). PF4 honek, alde batetik, bi $\beta 2\text{GPI}$ molekulen arteko lotura sortzen du, bere I domeinuko epitopo immunogenikoa agerian utziz eta antigorputza bertara lotzea erraztuz; bestalde, 3 elementu hauen elkarrekintzak ($\text{PF4}-\beta 2\text{GPI}-\alpha\beta 2\text{GPI}$ konplexuak) plaketen aktibazioare handiagoa eragiten du zelula barneko seinalizazioak indartuz, azkenean

endotelioaren eta fibrinogenoaren aktibazioa eragiten duena, tronbosi joera handituz (7,13).

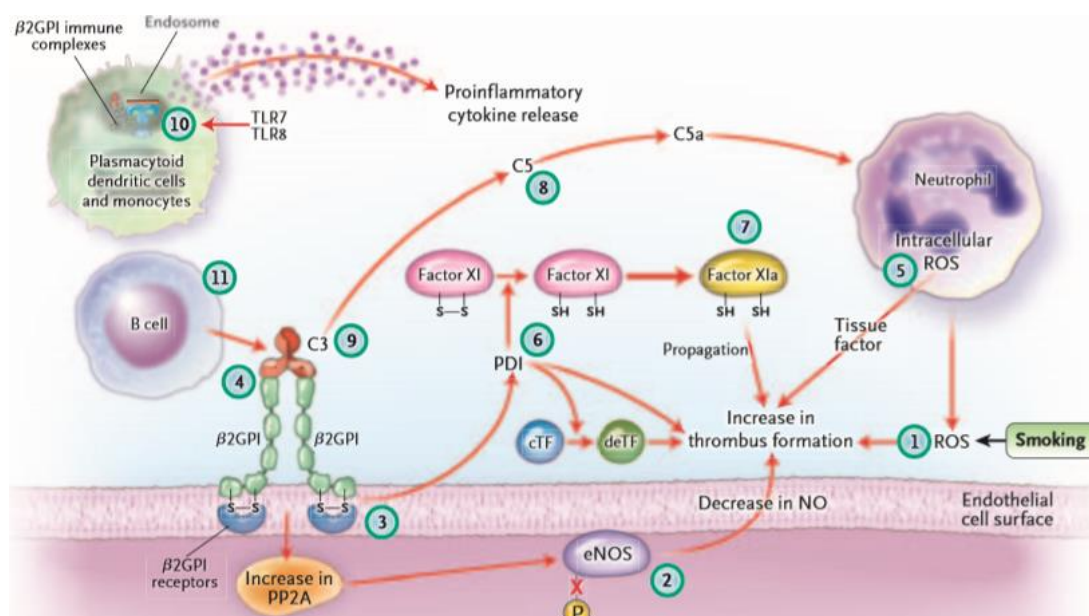
4.1.3 Tronbosi sortzeko mekanismoak

Gaur egungo ikerketek agerian uzten dute antigorputz antifosfolipidoek kaltea hainbat mekanismoren bidez eragin dezaketela, eta gainera, zelula mota ezberdinetan sortzen dituztela eragin horiek guztiak (2,7,17). Antigorputz antifosfolipidoek konplexutasun handiko elkarrekintzak sortzen dituzte molekula ezberdinen artean, azkenean ur-jauzi inflamatorioak martxan jarritz. Hala, badirudi inflamazioak garrantzi handia daukala fenomeno tronbotiko eta gertaera obstetrikoen arloan; bereziki esanguratsuak dira inflamazio honek sindromearen antígeno nagusian ($\beta 2$ GPI) sortzen dituen aldaketak (17). Hala eta guztiz ere, sindromearen patogenesisia hobeto ulertzeko, ikerlarien artean onartuen dagoen hipotesia “talka-bikoitzaren” (*two hit*) hipotesia da (1,7). Honen arabera, lehenengo “inpaktua” antigorputz antifosfolipidoek eragiten duten endotelioaren disfuntzioa izango litzateke, egoera pro-tronbotiko mantendu bat sortuz pazientearengan; bigarrena, aldiz, koagulazioa erraztuko lukeen egoera tronbofiliko bat izango litzateke. Azken honen barruan, haurdunaldia, immobilizazio luzea edo kirurgia proposatu izan dira aukera bezala, baita arrisku faktore kardiobaskular tipikoak edo lupusarekin erlazionatutako arrisku faktore tronbotikoak (baskulitisa, inflamazio kronikoa) izatea (2).

Nahiz eta endotelioaren kaltea eragiten duen hasierako estimulua kasu gehienetan ezezaguna izan, plazaratu den aukeretako bat honakoa da: estres oxidatiboa lehen inpaktu horren eragilea izatea, ingurugiro baskularrean sortzen duen kaltearen bidez. Estres oxidatiboa tabakoak sor dezake, beste batzuen artean, eta hainbat modutan eragiten du kaltea SAF kontestuan. Alde batetik, ROS edo oxigenoaren espezie errektiboen sorrera eragiten du, eta hauek, era berean, plaketen agregazioa, zelula endotelialen estimulazioa eta von Willebrand faktorearen espresioa handitzen dute, besteak beste. Beste alde batetik, $\beta 2$ GPI molekulak egoera osasuntsuan daukan funtzio babeslea desagertu egiten da oxidazio estresaren ondorioz. Izan ere, molekula hau bere konformazio irekian dagoenean (aingura edo J forman), forma oxidatuan edo erreduztuan egon daiteke. Egoera osasuntsuan, forma erreduztuak estres oxidatiboaren aurkako babesa eskeintzen du, oxidazioaren aurka tanpoi edo buffer

bezala jokatuz. Gainera, arazoa ez da soilik babesa galtzen dela, baizik eta molekularen forma oxidatuaren maila nabarmen igotzen dela: forma oxidatuak β 2GPI-aren konformazio eta funtzioa aldatzen du molekularen I domeinuan, eta antigorputzak lotzeko domeinu horren epitopo kritikoa agerian uzten du, horren ondorioz mekanismo tronbotikoak martxan jarritz ⁽⁷⁾.

Dena den, nola eragiten dute aFL-ek tronbosia? Antigorputzek zelula ezberdinekin elkar eragitean, zelula barneko seinalizazioak piztu eta sindromearen patogenesisian parte hartzen duten hainbat molekula inflamatorio askatzea eragiten dute ^(2,17); horrez gain, antigorputzek ere zuzenean koagulazioaren elementuekin elkar eragin eta konplementua aktibatu dezakete modu zuzenean. Azken finean, bi egoera horiek gehituz hiperkoagulabilitate egoera bat sortzen da. Jarraian antigorputzek zelula horietako bakoitzean eragiten dituzten efektuak azaltzen dira (**1 Taula** eta **2 Irudia**).



2 Irudia. SAF-ean tronbosiaren eragileak izan daitezkeen proposatutako mekanismoak. (1) Erretzeak, estres oxidatiboa sortzen du eta tronbo formazioa bultzatzen du; (2) endotelioko oxido nitriko sintetasa kaltetu daiteke, horrek NO kantitatea gutxitu eta tronbo formazioan parte hartu; (3) β 2GPI-aren hartzaileak aktibatzean, mekanismo pro-tronbotikoak martxan jartzen dira; (4) antigorputz antifosfolipidoen lotura gertatzean β 2GPI-en I domeinuarekin, (3)-ko mekanismoak aktibatzen dira; (5) Neutrofiloek oxigeno espezie erreaktiboak askatu eta faktore tisularra adierazten dute, tronbosia indartuz; (6) eta (7) koagulazio ur-jauziaren aktibazioa gertatzen da; (8) eta (9) Konplementuaren aktibazioak tronbosia indartzen du mekanismo ezberdinen bitartez; (10) a β 2GPI- β 2GPI konplexu immuneek monozitoetan zitokina inflamatorioen askapena bultzatzen dute; (11) B zelulak dira a β 2GPI eta beste antigorputz antifosfolipidoen ekoizleak, bide guztiak martxan jartzearen erantzuleak. Jatorria:

Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2013 03/14; 2019/04;368(11):1033-1044.

4.1.3.1 Zelula endotelialak

Aurretik aipatu den bezala, endotelioaren disfuntzioa SAF-ean ageriko ezaugarria da. aFL-ek endotelioan fenotipo pro-inflamatorio bat induzitu eta koagulazio aldeko aktibitatea handitzen dute, modu ezberdinetan. Alde batetik, IL-8 interleukinaren eta ICAM-1-aren (zelula barneko adhesio molekularen) gain-espresioa eragiten dute. Horretarako, beharrezkoak dira antigorputzekin elkarrekintza egiten duten hasierako errezeptore batzuk; endotelioaren kasuan, A2 anexina eta Toll-like Receptor (TLR) 2 eta TLR-4 dira funtzio hau betetzen dutenak. Bestalde, antigorputzek zelula endotelial apoptotikoen garbiketa eragotzi dezakete; horrek, aldi berean, inflamazioa eragiten du, eta baita zelula apoptotikoak fagozitatzen dituzten zeluletan aldaketa pro-tronbotikoak ere ^(2,17).

Horrez gain, antigorputzek faktore tisularren (TF) gain-erregulazioa eragiten dute endotelioko zeluletan, koagulazioaren bide estrintsekoa abian jarriz eta tronbosirako joera handituz ^(1,2,7,12).

Gainera, aipatzekoa da SAF duten pazienteetan endotelioko oxido nitriko sintetasaren (eNOS entzima) aktibitatea murriztuta egon daitekeela, ikerketa batek dioenez ⁽⁷⁾. Endoteliotik eratorritako oxido nitrikoak zeregin garrantzitsua jokatzen du honen funtzioa egokia izan dadin. Animalia ereduetan ikusi denez, $\alpha\beta$ 2GPI antigorputzek zelula barneko eNOS entzimaren aktibitatea antagonizatzen dute; horrela, oxido nitrikoaren ondoriozko erlaxazio arteriala inhibitzen da, kaltea eraginez sare baskularrean. Gainera, entzimaren aktibitatearen murrizketak endotelioarenganako monozitoen adhesioa errazten du.

4.1.3.2 Monozitoak

Monozitoen kasuan, aFL-ek TF-aren eta beste zitokina batzuen espresioa handitzen dute, pazienteak egoera protonbotiko eta proinflamatorio batean mantenduz. Kasu honetan ere, prozesu hauek aurrera eramateko zelula mintzeko errezeptore anitzen beharra ondorioztatu da, monozitoen kasuan anexina A2, TLR2, TLR-4, eta TLR-8

errezeptoreak izanik garrantzi handienekoak ^(1,7,15,17). Gainera, TF gainespresioa eraginez, zelula hauetan VEGF edo endotelio baskularraren hazkuntza faktorea handitzen da.

Bestalde, auto-antigorputzek monozitoen mitokondrioetako aktibitatea aldatu eta kaltetu dezakete, zelula barneko oxigenoaren espezie erreaktiboen (ROS) sorrera eraginez, horrek dakartzan ondorio negatiboekin (TF espresioa, besteak beste) ^(1,7).

4.1.3.3 Plaketak

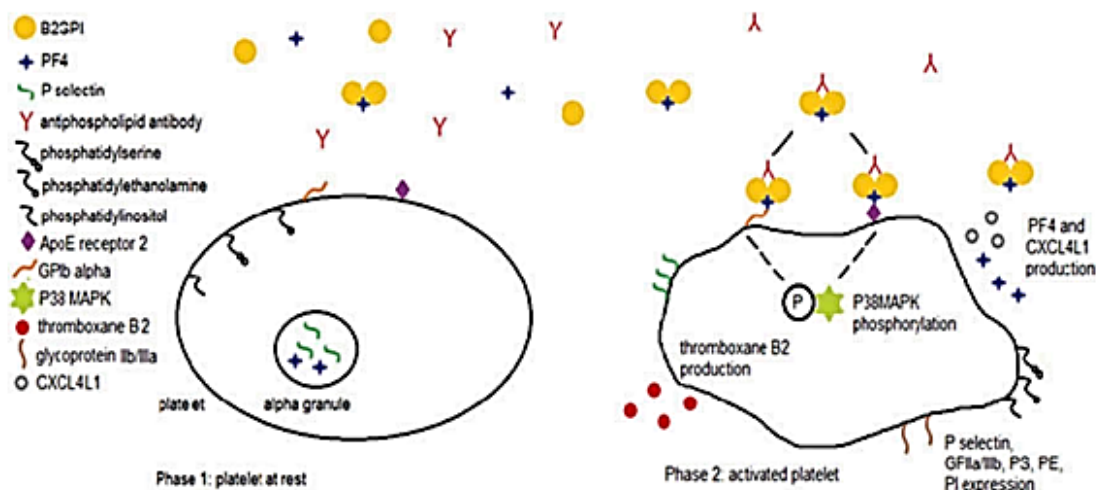
Urteetan zehar egindako ikerketetan ikusienez, SAF-ean gertatzen den tronbosia aFL-ek eragindako plaketen aktibazioaren ondorioa da ^(15,16,17). Plaketen kasuan, funtzio alterazioa hainbat mekanismoren bitartez gertatzen da.

Lehenik eta behin, aipatu beharra dago plaketen mintzean dauden eta gaixotasunaren patogenesisian esangura daukaten errezeptore nagusiak ApoER2 eta GPIb α (von Willebrand faktorea lotzen duen glukoproteina) direla; bi errezeptore hauek β 2GPI molekularekin egiten dute elkarrekintza egoera normalean, aktibazio biderik piztu gabe. Arazoa 4-Plaketa faktorea (PF4) eta aFL-ak aldi berean agertzen direnean gertatuko da (**3 Irudia**). Izan ere, aurretik azaldu bezala PF4-ak β 2GPI molekularen dimerizazioa eragiten du glukoproteinaren bi molekula elkartuz. Hau gertatzean epitopo kritikoa agerian geratzen denez, antigorputzek modu errazean lotu ahal izango dute I domeinu immunogenikoa, eta PF4 molekulak egonkortutako β 2GPI-a β 2GPI- β 2GPI konplexu immuneak sortuko dira. Plaketetan garrantzitsuak diren aipatutako errezeptoreak (ApoER2 eta GPIb α) konplexu immune hauekin elkar-gurutzatu egiten direnean plaketen barneko aktibazio seinalizazioak martxan jartzen dira ⁽¹⁶⁾.

Guzti honen ondorioz, alde batetik tronboxano-B2 (TXB2) molekularen espresioa gertatzen da, P-selektinaren espresioa eta IIb/IIIa glukoproteinen (GPIIb/IIIa) konformazio aldaketarekin batera (fibrinogenoaren lotura ahalbidetuz), fenotipo pro-tronbotiko bat sortuz; bestetik, plaketa barneko aktibazio seinalizazioak pizten dira p38MAPK fosforilazioaren bidez; eta gainera, PF4 gehiagoren ekoizpena gauzatzen da, konplexu immune gehiagoren sorrera indusituz eta gorpil-zoro baten moduan plaketen funtzioa are gehiago indartuz (**3 Irudia**) ⁽¹⁶⁾.

Bestalde, aipatzekoa da egoera normalean β 2GPI molekulak efektu indargetzaile edo moteltzailea daukala plaketen adhesioan; izan ere, plaketa eta von Willebrand faktorearen arteko interferentzia eragiten dute. Antigorputzen presentzian, β 2GPI-ak efektu indargetzaile hori galtzen du eta plaketen adhesioa indartu egiten da⁽¹⁵⁾.

3 Irudia. Antigorputz antifosfolipidoen presentzian gertatzen den plaketa aktibazioa. Irudiaren ezkerreko aldean: 4-Plaketa Faktoreek (PF4) plasman dauden β 2GPI-en dimerizazioa eragiten dute, sortutako molekula horretan antigorputz antifosfolipidoak lotzea erraztuz. Eskuinean: Antigorputz-glikoproteina konplexu immune hauek (PF4 bidez egonkortua) plaketen mintzean dauden bi errezeptore nagusiekin (ApoER2 eta GPIIb) lotzeko gaitasunaren bidez (i) Tronboxano B2 ekoizpena, p-selektinaren adierazpena eta GPIIb/IIIa-ren konformazio aldaketa gertatzen dira, fenotipo pro-tronbotiko bat sortuz; (ii) p38MAPK fosforilazio bidezko aktibazio seinaleak pizten dira plaketa barruan; eta (iii) PF4 gehiagoren ekoizpena gertatzen da. *Jatorria: Baroni G, Banzato A, Bison E, Denas G, Zoppellaro G, Pengo V. The role of platelets in antiphospholipid syndrome. Platelets 2017 11/17;28(8):762-766.*



4.1.3.4 Neutrofiloak

Neutrofiloei dagokienez, antigorputzen elkarrekintzak bere zelula mintzeko errezeptoreen bidez erantzun bereizgarria sortzen du zelula mota hauetan: NET (*Neutrophil Extracellular Traps*) bezala ezagutzen direnak askatzen dira^(2,7,18). NET hauek deskondentsatutako kromatinaz eta proteina nuklearrez osatuta daude, arma-arma-sare itxura dutenak, inflamazio edota infekzio estimuluaren aurrean askatzen direnak, eta gaitasuna daukate koagulazioa pizteko. Besteak beste, NET-en parte diren

DNA zatiek koagulazioaren bide-intrintsekoa piztu dezakete, histonek plaketak aktibatu ditzakete, NET-etatik eratorritako proteasek zenbait faktore antikoagulatzaile inaktibatzen dituzte, eta posible da baita NET hauek TF-aren iturri garrantzitsua izatea⁽¹⁸⁾.

Gainera, NET-ez gain, neutrofiloek ere TF espresatzen dute eta IL-8 interleukina ekoiztu ere. Monoziotoetan gertatzen den bezala, aFL-ek neutrofiloen barneko mitokondrioen funtzioa aldatu dezakete eta estres oxidatiboa sortu ROS bidez^(1,7,17).

Zelula endotelialak	Monoziotoak	Plaketak	Neutrofiloak
IL-8 eta ICAM-1 gain espresioa →inflamazioa eta adhesioa ↑	TF gain espresioa →koagulazioa piztu	Konplexu immuneak ApoER2 eta GPIIbA-rekin lotu→ plaketen seinalizazio bideak	NET askapena →koagulazioa piztu
Zelula endotelial apoptotikoen garbiketa eragotzi	Zitokinen espresioa →inflamazioa	aktibatu. Ondorioz • Adhesioa ↑ • TXB2 espresioa • GPIIb/IIIa konformazio aldaketa → fibrinogeno lotura erraztu	TF espresioa →koagulazioa piztu
TF gain espresioa →koagulazioa piztu	Mitokondrioetan ROS sorrera →estres oxidatiboa	• PF4 ekoiztu → β 2GPI dimerizazioa → epitopo immunogenikoa agerian utzi → konplexu immune gehiago sortu	IL-8 askapena →inflamazioa
eNOS inhibizioa → NO↓: • Endotelio kaltea • Monoziotoen adhesioa↑			ROS sorrera →estres oxidatiboa

1 Taula. Antigorputz antifosfolipidoek zelula mota bakoitzean eragiten dituzten efektu espezifikoak⁽¹⁷⁾. TF: faktore tisularra; eNOS: endotelioko oxido nitriko sintetasa; NO: oxido nitriko; ROS: oxigenoaren espezie erreaktiboak; NET: Neutrophil Extracellular Traps.

4.1.3.5 Besteak

Bestalde, aFL-ek beste mekanismo zuzen batzuen bitartez eragiten dituzte fenomeno tronbotikoak. Aurretik aipatu den bezala, anexina A5-ak eragin babeslea dauka

koagulazioaren aurrean, fosfolipidoen gainean sortzen duen ezkutuari esker. SAF-ean, antigorputzek apurtu egiten dute babes hau, β 2GPI molekularekin konplexu immunea sortzen dutenean: karga negatibodun fosfolipidoak agerian geratzen dira eta faktore koagulatzaileen lotura erraztuta geratzen da ^(2,7,12,15).

Horrez gain, dirudienez auto-antigorputz hauek C proteina aktibatuaren funtzio antikoagulatzailea inhibitzen dute, eta baita faktore-tisularraren bidearen inhibitzailea blokeatu ere ^(2,15).

Bukatzeko, antigorputzek ere zuzenean konplementuaren C3 eta C5 osagaiak aktibatu ditzakete, C3a eta C5a sortuz, hurrenez hurren. Konplementuaren aktibazioaren ondorioz, koagulazio seinalizazioa indartu egiten da eta fibrinolisia inhibitu ^(1,7,17).

4.2 ADIERAZPEN KLINIKOAK

Oro har, eta gaixotasunaren hasierako ikuspegi kliniko bat emanez, SAF-aren adierazpen kliniko nagusiak gertaera tronbotiko baskularrak (SAF tronbotikoan) eta haurdunaldiaren konplikazioak (SAF obstetrikokoan) dira ^(1,6); hala ere, sinplifikazio horretatik haratago joanez, aurrerago azalduko diren irizpide diagnostikoen barruan sartzen ez diren baina paziente askotan agertzen diren bestelako adierazpen klinikoek gero eta garrantzi gehiago hartzen ari dira ⁽¹⁾. Garrantzitsuenak aurrerago agertzen den **2 Taulan** laburtuta daude.

Alde batetik, aipatzekoa da aFL positiboak agertzen dituzten zenbait pazienteek ez daukatela inolako sintomarik. Normalean, paziente hauek beste arrazoi batengatik egindako ikerketa diagnostikokoan identifikatzen dira; adibidez, LES-aren ebaluazio diagnostikokoan zehar, abortu goiztiarrak izan dituztenen emakumeetan, analisisetan tronboplastina partzial aktibatuaren denbora (aPTT) luzatuta agertzen denean, edo sifiliaren diagnostikokoan faltsu positiboa eman dutenetan ^(5,10). Gaur egun arte dauden datuen arabera, urteko tronbosi intzidentzia tasa sintomarik ez dituzten (baina aFL positiboak dituzten) pazienteetan %0 eta %5.3 artekoa da, paziente guztiak kontuan hartuz ^(10,12). Hala eta guztiz ere, LES bezalako beste gaixotasun autoimmune sistemikorik ez duten eta tronbosirako arrisku faktore gehigarririk gabeko pazienteetan, nahiz eta aFL-ak positiboak izan, lehenengo tronbosirako arriskua urteko baxua da ($< \% 1$) ^(5,10).

Hala ere, sintomak agertzen dituzten pazienteen artean, adierazpenak askotarikoak izan daitezke. “Euro-Phospholipid Project” ikerketa⁽⁹⁾, 10 urtetan zehar egindako ikerketa prospektibo obserbazionala da, SAF definitzen duten irizpideak betetzen zituzten Europako 1000 pazienteen kohortea erabiliz egin zena. Bertan, 10 urteko periodo horretan (1999-2009) paziente horietan agertutako adierazpen kliniko nagusien ezaugarriak eta prebalentzia deskribatzen dira, eta baita ikerketan zehar erregistratutako heriotza tasa eta heriotza horien arrazoiak ere. Beste antzeko ikerketekin konparatuz, ikerketa honek Europan zehar gaixotasuna zeukaten lagin esanguratsu bat erabiltzen du (diseinu multizentrikoari esker), eta horretan datza bere puntu indartsu nagusia. Ikerketaren emaitzen arabera, adierazpen kliniko ohikoenak gertaera tronbotikoak izan ziren; ikerketaren hasieran, zain tronbosi sakonak ematen ziren batez ere, baina aurrera joan ahala, gertaera tronbotiko arterialen intzidentzia igotzen zela behatu zen (istripu iskemiko iragankorra, iktus iskemikoa edo miokardioko infartu akutua). Intzidentziaren arabera, honakoak izan ziren gehien behatutako gertaerak: zain tronbosi sakona, birika enbolismoa, iktus iskemikoa, istripu iskemiko iragankorra, miokardio infartua eta *amaurosis fugax*. Gainera, paziente berean adierazpen tronbotiko bat baino gehiago ager daitezkeela behatu zen, edozein konbinaziotan, eta horien arteko denbora tarteak ere aldakorra dela, zenbait aste, hilabete eta urteak ere igaro daitezkelarik ^(6,9).

Beraz modu orokorrean, ikerketa guztien arabera eta gertaera tronbotikoei dagokienez ⁽⁴⁾, pazienteek edozein odol hoditan izan ditzakete, baina gehienetan beheko gorputz adarretako zain tronbosi sakonak izaten dira, birika troboenbolismoaren aurrekari bezala arituz kasu askotan; horiez gain, goiko kaba, subklabia edota zain jugularrak bezalako zain torazikoak ere izan daitezke tronbosi lekuak ⁽¹⁵⁾.

Hala ere, aipatu bezala, gertaera tronbotikoak ez dira sindromeen agertzen diren zeinu bakarrak. Izan ere, gero eta onartuago dago aFL-ek bestelako konplikazioak ekar ditzaketela immunitate bidezko mekanismoen bitartez ⁽¹⁾. Euro-Phospholipid Project-ean, tronbosiaz aparte pazienteek izandako hainbat ezaugarri kliniko (ez-irizpide) deskribatzen dira, ohikoenak hurrengoak izanik: tronbozitopenia, livedo reticularis, gainazaleko tronboflebitisa, anemia hemolitikoa, bihotzeko balbulen disfuntzioa/begetazioak, giltzurruneko mikroangiopatia, epilepsia, disfuntzio neurologikoa eta azaleko ultzerak, besteak beste ^(1,5,9). Hortaz, erasana organo

anitzekoa dela esan daiteke. Heriotza tasa eta arrazoiei dagokienez, Europa mailako ikerketa honetan honako emaitzak lortu ziren: 93 paziente hil ziren (%9.3), kausa nagusiak gertaera tronbotiko larriak (heriotza guztien %36.5), infekzioak (%26.5) eta hemorragiak izanik. Tronbosi larrien artean, heriotza gehienak iktus iskemiko, birika enbolismo eta bihotz infartuengatik izan ziren.

2 Taula. Syndrome antifosfolipidoaren adierazpen kliniko nagusiak, irizpide onartu eta ez-onartuetan banatuta.

SAF-AREN ADIERAZPEN KLINIKO OHIKOENAK	
Irizpideak	Ez-irizpideak
Zain tronbosi sakona	Tronbozitopenia
Birika enbolismoa	Livedo reticularis
Iktus iskemikoa	Bihotz balbula disfuntzioa
Istripu zerebrobaskular iragankorra	Giltzurrun mikroangiopatia
Miokardio infartua	Epilepsia
	Disfuntzio neurologikoa

Dena den, garrantzitsua da azpimarratzea, antigorputz positiboak dituzten pazienteetan aipatutako adierazpen klinikoak izateko arriskua aldakorra dela. Aldakortasun hori, batez ere, paziente horietako bakoitzak duen antigorputz profilak zehazten du. “Diagnostikoa” atalean sakonago aztertzen da paziente bakoitzak sintoma ezberdinak garatzeko izan dezakeen arriskua.

Adierazpen klinikoen azken aipamen bezala, ezin da ahaztu sindromea duten pazienteen %1 baino gutxiagoan agertzen den baina hilkortasun tasa altua duen SAF-aren aldaera garrantzitsua: syndrome antifosfolipido katastrofikoa (SAFK). Honetan, ibilgu mikrobaskular osoan zehar koaguluak garatzen dira, akats multiorganiko hilgarria eraginez ^(4,7), tipikoki giltzurrunak, biriak, hesteak, bihotza eta burmuina kaltetzen direlarik ⁽¹⁾. Paziente hauetan, beste modu batean azaldu ezin den eta aFL-en presentzian gauzatzen den “ekaitz mikroangiopatikoa” gertatzen da ^(1,4). SAFK-en %65-ean egoera hau prezipitatzen duen arrazoi bat aurkitzen da; besteak beste,

infekzioa, antikoagulazioa gelditzea edota prozedura kirurgiko bat. Tratamendu gabe ia %50eko heriotza tasa dauka⁽¹⁾. “CAPS Registry” bezala ezagutzen den Antigorputz Antifosfolipidoen Foru Europarraren erregistroaren arabera, 2000. urtean sortutakoa horren aurretik eta ondoren gertatutako SAFK kasu guztiak bateratuta izateko eta horren bidez ikerketak errazteko helburuarekin, erregistratutako ia 400 kasu baino gehiagotatik, ia %70 emakumeak dira, eta gainera, pazienteen %26.9-k LES duten pazienteak dira. Izatez, LES izatea da SAFK izateko identifikatu den faktore prediktibo bakarra ⁽¹⁵⁾.

4.2.1 Kasu klinikoa

Basurtuko Ospitalean erregistratutako eta lan honetan aztertutako kasu klinikoa 2016. urteko iraila hasieran zesarea bidez egindako erditzea izan zuen emakume baten (momentu horretan 37 urtekoa) kontestuan kokatzen da. Erditze ondorengo egunetan aPTT luzatua detektatzen, eta erditu ondorengo denboraldi horretan larrialdi zerbitzuetara doa, eta ingresatu egiten da zain tronbosi sakonaren diagnostikoarekin, ondoren birika tronboenbolismo batekin konplikatzen dena. Zain tronbosia objetibatu egiten da beheko gorputz adarretako zain eko-doppler baten bidez: ezkerreko beheko gorputz adarrean, gainazaleko zain femoralaren heren distalean tronbosi datuak jasotzen dira, zain popliteo eta hurbileko enbor suraletara arte hedatuz; eskumako beheko gorputz adarrean, zain popliteoan tronbosi datuak jasotzen dira, hurbileko enbor suraletara eta bikietako zenbait adarretara hedatuz. Bestalde, torax-sabel OTA (TAC) bidez, ezkerreko birika enbolismo batekin konpatibleak diren lesioak aurkitzen dira. Bihotzeko ekokardiogramak ez du alterazio esanguratsurik agerian uzten.

Beraz, esan daiteke aztertutako kasuan SAF-ean ager daitezkeen adierazpen kliniko argiak betetzen direla: zain tronbosia eta birika tronboenbolismoa.

4.3 DIAGNOSTIKOA

SAF-aren diagnostikoa 1999. urtean Sapporon (Japonia) lehen aldiz aurkeztutako eta onartutako sailkapen irizpide multzoan oinarritzen da. Hasierako irizpide horiek 2006. urtean berrikusi ziren Sydneyen ospatutako kongresu batean, zeinetan zenbait aldaketa proposatu eta onartu ziren ⁽²⁰⁾. Dena den, sailkapen kriterioak ikerketa klinikorako erabilgarriak izan daitezkeen kohorte homogeenak identifikatzeko erabiltzen dira, eta

ez dituzte syndromearen ezaugarri kliniko guztiak islatzen; hala, ez dira syndromearen diagnostikorako erabat erabilgarriak, nahiz eta askotan sailkapen irizpideak irizpide diagnostikoekin nahasten diren ^(5,12). Hortaz, Sappororen sailkapen irizpide errebisatu horiek diagnostikorako gida moduan erabiltzen dira, gaur egun oraindik ez dagoelako ofizialki ezarritako syndrome honetarako irizpide diagnostikorik, eta hala, profesional medikoaren eskuan geratzen da, kriterio guztiak kontuan hartuz, syndromearen diagnostikoa egitea.

Sailkapen irizpide hauek, jarraian azaltzen direnak, bi talde nagusitan banatzen dira: irizpide klinikoak eta laborategiko irizpideak ⁽²⁰⁾.

4.3.1 Onartutako sailkapen irizpideak

Kontsideratzen da hurrengo irizpideen talde bakoitzetik gutxienez bat betetzen denean syndrome antifosfolipidoa dagoela; hau da, gutxienez irizpide kliniko bat eta laborategiko irizpide bat bete behar dira. Bestalde, gomendioen arabera, syndromearen sailkapena ezin da egin antigorputz positiboen emaitzen eta adierazpen klinikoen agerpenaren artean 12 aste baino gutxiago edo 5 urte baino gehiago igaro badira ^(1,4,20). Sailkapen irizpideak **3 Taulan** daude deskribatuta.

4.3.1.1 Irizpide klinikoak

1. Tronbosi baskularra: edozein ehun edo organoetako arteria, zain edo odol hodi txikietako gertaera tronbotiko bat edo gehiago izatea. Tronbosia irudi proba edo aurkikuntza histopatologiko egokien bidez baieztatu behar da.
2. Haurdunaldiko morbiditatea. Gutxienez hurrengoetatik bat:
 - (a) Morfologikoki normala den fetuaren galera bat edo gehiago, 10. astean edo handik aurrera.
 - (b) Morfologikoki normala den fetu baten data aurreko erditze bat edo gehiago, 34. astea baino lehen (i) eklampsia edo pre-eklampsia larriaren ondorioz edo (ii) plazenta gutxiegitasunaren ondorioz.
 - (c) 10. astea baino lehenago gertatutako eta azalpenik gabeko 3 abortu espontaneo jarraitu, amaren arazo anatomiko edota hormonalak eta bi gurasoen kausa kromosomikoak baztertuta.

4.3.1.2 Laborategiko irizpideak

1. Antikoagulatzaile Lupikoa (AL) plasman positibo izatea, birritan edo gehiagotan, neurketen artean gutxienez 12 aste utziz. AL detekzioa Tronbosiaren eta Hemostasiaren Sozietate Internazionalaren giden arabera egitea beharrezkoa da.
2. Antikardiolipina antigorputza (aCL) IgG edo/eta IgM isotipoan izatea plasma edo serumean, titulu erdi edo altuan (>40 IgG edo IgM unitate izatea edo 99. pertzentiletik gora), ELISA metodo estandarizatuaren bidez birritan edo gehiagotan neurtuta eta neurketen artean gutxienez 12 aste utziz.
3. Anti- β 2GPI antigorputza ($\alpha\beta$ 2GPI) IgG edo IgM isotipoan izatea plasma edo serumean, titulu erdi edo altuan (99. pertzentiletik gora), ELISA metodo estandarizatuaren bidez birritan edo gehiagotan neurtuta eta neurketen artean gutxienez 12 aste utziz.

3 Taula. SAF-aren sailkapen irizpideak. LA=Lupus antikoagulatzailea, aCL= antigorputz antikardiolipina, $\alpha\beta$ 2GPI= β 2GPI aurkako antigorputza. Talde bakoitzetik gutxienez irizpide bat bete behar da sindrome antifosfolipido bezala kontsideratzeko.

Irizpide klinikoak	Laborategiko irizpideak
1. Tronbosi baskular baieztatu bat edo gehiago 2. Haurdunaldiko morbiditatea (a) 10. astea edo beranduago fetu galera bat edo gehiago (b) 34.astea baino lehen data aurreko erditze bat edo gehiago (pre-/eklampsia edo plazenta gutxiegitasunagatik) (c) 10. astea baino lehenagoko eta azalpenik gabeko 3 abortu espontaneo jarraitu	1. AL (+), 2 edo gehiagotan, 12 asteko tartearekin. 2. aCL >40 IgG/IgM unitate edo >99. pertzentilean, 2 edo gehiagotan, 12 asteko tartearekin. 3. $\alpha\beta$ 2GPI IgG/IgM >99. pertzentilean, 2 edo gehiagotan, 12 asteko tartearekin.

4.3.2 Sindromearekin erlazionatutako baina sailkapen irizpideetatik kanpo geratzen diren ezaugarriak

Aurretik aipatu bezala, SAF-ean beste hainbat ezaugarri kliniko eta analitiko ematen dira, nahiz eta arestian definitutako kriterioetatik kanpo geratu. Hau da, gaur egungo sailkapenak ez ditu sindromean agertzen diren adierazpen guztien espektroa barne hartzen ⁽⁵⁾, eta izatez, SAF-aren agerpen modua heterogeneitate maila altukoa da ⁽⁴⁾.

4.3.2.1 Ezaugarri klinikoak

Sindromea daukaten pazienteetan, klinika tronbotiko puruaz gain, hurrengo adierazpen klinikoak ere jazo daitezke (“Adierazpen klinikoak” atalean ere aipatutakoak). Sistema kardiobaskularrean, bihotzeko balbulen disfuntzioa edota Libman-Sacks motako endokarditisa ager daitezke ^(1,5). Balbula disfuntzioari dagokionez, sindrome primarioa daukaten pazienteen ia %35ean ekokardiografia bidez objetibatu daitekeen balbulen anormalitatearen bat agertzen da. Aldiz, LES duten pazienteek antigorputz positiboak ere dituztenean, horien erdiak, gutxi gorabehera, balbulen arazoak dituzte (balben loditzea, begetazioak edo estenosiak), gehien kaltetzen den balbula balbula mitrala izanik ⁽¹⁵⁾. Arlo neurologikoan, demenzia, korea, alterazio psikiatrikoak, konbultsioak, Guillain-Barré sindromea edo zeharkako mielitisa deskribatu izan dira ^(1,5). Maila hematologikoan, aldiz, tronbozopenia autoimmunea eta anemia hemolitiko autoimmunea dira manifestazio ohikoenak; hala ere, ikusi da tronbozopenia ez dela faktore babeslea tronbosia jasateari dagokionez ^(15,21). Azaleko lesioei dagokienez, agerpen tipikoena livedo reticularis da, (“Euro-phospholipid project”-ean pazienteen %21ak agertu zuen); gainera, ikerketen arabera ^(15,21) agerpena ohikoagoa da LES-arekin erlazionatutako sindromean (primarioarekin konparatuz), emakumeetan, eta aCL maila altuak dituztenetan. Bestalde, ultzerak edo tronboflebitisa bezalako agerpenak ere aipatzen dira zenbait ikerketetan ⁽¹⁵⁾. Giltzurrunen kaltearen inguruan, tipikoenak nefropatia mikrotronbotikoa edota giltzurrun hipertentsioa ^(1,5,15). Ezaugarri hauek aurreko **2 Taulan** ere laburtuta daude.

Hala eta guztiz ere, gertaera tronbotiko puruak ez izan arren, ezaugarri “ez-onartu” hauek erlazioa izan dezakete sailkapen irizpide onartuekin, eta hortaz, irizpide ez-onartu eta onartuak ez dira zertan independenteak izan. Adibidez, bihotz balbulen

disfuntzioak (kriterio ez-onartua) gertaera zerebrobaskularrak (irizpide onartua) eragin ditzake; edo kriterioen barruan sartuta ez dauden adierazpen kliniko batzuen mekanismo patogenikoak onartutako irizpideen mekanismoen berdinak izan daitezke⁽⁴⁾. Baieztapen hauek probatzeko, “The APS ACTION Registry” datu-basean oinarrituta, zeinetan sindromea duten 600 paziente baino gehiagoren datuak biltzen diren (adierazpen kliniko onartu eta ez onartuekin), adierazpen horien arteko erlazio estadistikoa neurtu da zenbait ikerketetan. Emaidza estatistikoki esanguratsua ($p < 0.05$) ikusi da hurrengo artean: balbula disfuntzioa ↔ tronbosi arteriala; azaleko ultzerak ↔ zain tronbosia; konbultsioak ↔ tronbosi arteriala; livedo reticularis ↔ zain txikien tronbosia⁽⁴⁾.

Dena den, 2013an “the Antiphospholipid Antibodies Task Force in Clinical Manifestations” aurrera eramane zen 9 hilabetez, aurretik aipatutako kriterio kliniko ez-diagnostiko horiek modu kritikoan aztertzeke. Proiektu horretan inplikaturako lan taldeek gaur egungo sailkapen irizpideen barruan sartu nahi diren ezaugarri klinikoek benetako garrantzia aztertu nahi zuten, graduazio sistema espezifikoek bitartez (GRADE sistema) eskuragarri dauden datuak bilduz eta horien ebidentzia kalitatea aztertuz. Modu honetan, lan taldearen emaitzetan adierazpen kliniko horiek irizpide diagnostiko bezala sartzea edo ez sartzea gomendatzen da, emaitzen esangura estatistikoen arabera. Hala, proiektuan sartutako lan taldeek hurrengo adierazpen klinikoak soilik gomendatzen dituzte irizpide diagnostiko bezala erabiltzeko, GRADE analisisian emaitza azpimarragarriak lortzeagatik: tronbozopenia, giltzurrun mikroangiopatia, bihotz balbula disfuntzioa eta 2 manifestazio neurologiko (korea eta zeharkako mielitisa)⁽²¹⁾.

4.3.2.2 Laborategiko ezaugarriak

“Mekanismo patogenikoak” atalean azaldu bezala, sindromearen patogenesiaren eragileak diren aFL klasikoek gain, urteetan zehar aztertuak izan dira plasmako beste proteina batzuen aurkako beste antigorputz batzuk, baita koagulazio ur-jauzian parte hartzen duten elementuen aurkako antigorputzak ere. Hortaz, irizpide klinikoekin gertatzen den bezala, analitikoki ere badaude hainbat ezaugarri esanguratsuak izan daitezkeenak sindromearen diagnostikorako eta sailkapen irizpideen barruan sartzen ez direnak. Jarraian, gaur egun kriterio ez diren garrantzi handieneko antigorputz

berriak deskribatzen dira, Antigorputz Antifosfolipidoen 14. Kongresu Internazionalen “The Laboratory Diagnostics Task Force” lan taldeen konklusioak eta gomendioak (kriterio analitikoen barruan sartzea edo ez) ere azalduz.

4.3.2.2.1 Fosfatidil-serina/Protrona konplexuaren aurkako antigorputzak (aPS/PT)

Ikusi da soilik protrona konplexuaren aurkako antigorputzak (aPT) eta protrona konplexuaren fosfatidil-serinarekin sortzen duen konplexuaren aurkako antigorputzak (aPS/PT) antigorputz populazio ezberdinen parte direla, eta modu ezberdinean aritzen direla ^(12,21). Hala, aipatutako lan taldeak aPS/PT antigorputzen inklusioa gomendatzen du irizpide klinikoaren barruan, baina ez aPT; lehenengok, modu independentean tronbosi arterial edota benosorako joera handitzen dutela ikusi da, eta hortaz, tronbosi arriskua estimatzeko baliagarriak izan daitezkeela. Bigarrenentzako, aldiz, ez dago ebidentzia nahiko (edo ebidentziak ahulak dira) modu independentean tronbosi arriskua igo dezaketela esateko ^(22,23).

4.3.2.2.2 β 2GPI-aren I domeinuaren aurkako antigorputzak ($\alpha\beta$ 2GPI-I)

“Orokortasunak eta patogenesia” atalean azaldu bezala, β 2GPI molekula 5 domeinu ezberdinez osatuta dago. Horietatik, plasmako beste elementuekin (auto-antigorputzak barne) interakzioak egiten dituen domeinua I domeinua da, eta ondorioz, molekularen zati zehatz horren aurka bideratutako antigorputzen ($\alpha\beta$ 2GPI-I) inguruko ikerketa zabala izan da azken hamarkadetan ^(22,23). Emaizak askotarikoak dira: alde batetik, badirudi domeinu espezifikoaren aurkako antigorputzek tronbosiarekin eta lupus antikoagulatzailearekin korrelazio estuagoa daukatela, molekula osoaren aurkako antigorputzekin konparatuta ^(12,23); dena den, $\alpha\beta$ 2GPI-I aktibitatea neurtu den ikerketetan, estandarizazio faltaren ondorioz, ikerketa metodo eta analisiak desberdinak izan dira, eta gainera, badirudi espezifikotasun baxuagoko proba izan daitezkeela soilik domeinu hori neurtzea. Ondorioz, momentuz ez da gomendatzen I domeinuaren aurkako antigorputzen bilaketa sartzea irizpide analitikoaren barnean, eta molekula osoaren aurkako antigorputzak bilatzea mantentzen da arau moduan ^(20,22,23).

4.3.2.2.3 Beste batzuk

β 2GPI –en aurkako antigorputzen bilaketa egiten denean, IgG eta IgM isotipoak dira bilatzen direnak, baina zenbait ikerketetan IgA isotipoaren esanahi patogeniko posiblea ere identifikatu izan da, arrisku tronbotikoarekin erlazioa izan dezakelakoan. Badirudi, batez ere lupusa duten pazienteetan, tronbosirako arrisku altuagoa eragiten dutela. Dena den, gaur egungo literatura gehiengoaren arabera, IgA-ren ikerketa datu ahula da SAF-aren diagnostikoa egiteko⁽²³⁾, eta orokorrean, bere ikerketarako gomendioak hurrengoak dira: sindromearen susmo handia dagoenean baina antigorputz test guztiak negatiboak direnean, IgA-ren ikerketa baloratu daiteke (nahiz eta IgA positibotasun isolatua arraroa izan), baita LES duten pazienteetan tronbosi arrisku estimazioa egiteko^(15,22,23).

Bestalde, aipatzekoa da Anexina A5 erresistentzia entseguaren bidez aurretik azaldu den mekanismo patogeniko espezifiko bat bilatzen dela: fosfolipidoen gainazaleko anexina A5-aren ezkutu bidimentsionalaren aurkako antigorputzen ekintza⁽¹⁵⁾ (Anexina A5-aren funtzioa “Mekanismo patogenikoak” atalean deskribatuta dago). Badirudi tronbosiarekin eta haurdunaldiaren konplikazioekin erlazionatuta dagoela, baina proba honen inguruan dauden ikerketa eta saio gehiagoren faltan, momentuz ez dago gomendiorik bere erabilerari dagokionez^(22,23).

4.3.3 Diagnostikoa egitea

Behin ikusita SAF-ak zer nolako adierazpen kliniko eta analitiko ager ditzakeen, ohiko praktika klinikorako benetan beharrezkoa den galdera argitu beharra dago: kontsultara sindromearekin bateragarriak diren ezaugarri jakin batzuekin heltzen den paziente bati, SAF diagnostikatu dakioko? Galdera horri erantzuteko, atal honetan horrelako pazienteen aurrean zer nolako jarrera eta prozesu diagnostikoa jarraitu behar den deskribatzen da.

Hasteko, SAF ez da diagnostikorako lehenengo aukera izango edozein pazientetan. Oro har, sindromearen susmoa piztu behar da ezaugarri zehatzeko pazienteek kontsultatzen dutenean: alde batetik, azalpenik gabeko zain tronboenbolismoa izan duten paziente gazteetan (orokorrean, <50 urte, herentziaz jasotako mutazio tronbofiliko bat edo kanpoko abiarazlerik gabe), zain tronboenbolismoak kokapen ez-

ohikoetan, edo beste gaixotasun autoimmune bat daukaten eta zain tronboenbolismo bat jasan dutenetan; bestalde, jatorri ezezaguneko iktus enbolikoa izan duten paziente gazteetan edota azalpenik gabeko tronbosi arterialetan, beste ezaugarri jakin batzuekin batera agertzean (livedo reticularis, bihotz balbula disfuntzioa, etab.); hauez gain, azalpenik gabeko tronbosi arterial/benosoaren erreurrentziak gertatzen direnean, edo espero gabeko aPTT denbora luzatua agertzen denean paziente osasuntsuetan ^(5,24).

Paziente horiek identifikatzen direnean eta susmoa pizten denean, antigorputz antifosfolipidoen bilaketa izango litzateke hurrengo pausua. Gaur egungo gomendioen arabera ^(24,25), aurretik aipatutako irizpide analitikoen bilaketa egin behar da: AL, aCL eta a β 2GPI, betiere Lupus Antikoagulatzaile/Fosfolipido Antigorputzen Estandarizaziorako Subkomite Zientifikoaren (“Scientific Standardisation Subcommittee (SSC) on Lupus Anticoagulant/Phospholipid Antibodies”) metodologia gomendioen arabera. Bestalde, hiru antigorputzen bilaketa egitea da egokiena ⁽²⁴⁾ eta gainera, beharrezko baldintza da horien positibotasun iraunkorra frogatzea: positiboak izan behar dira birritan edo gehiagotan, neurketen artean gutxienez 12 asteko tarteaz utziz ⁽²⁵⁾. Azken hau garrantzitsua da, izan ere, infekzio jakin batzuk (barizela, C hepatitis, GIB) dituzten pazienteetan antigorputzak positibo agertzen dira, baina gehienak iragankorrak dira eta ez dute erlaziorik erakusten tronbosi arriskuarekin ^(4,10). Era berean, adierazpen kliniko eta laborategiko proba positiboen artean 5 urte baino gehiago igaro badira, emaitzak ere ez dira baliagarriak kontsideratzen ^(1,4,20).

Diagnostikoaren puntu honetara helduta, bi galdera planteatzen dira: a) laborategiko analisiak egin ondoren, lortutako aFL profilak klinikoki esanguratsuak dira? Eta b) benetan SAF baten aurrean gaude (diagnostiko diferentziala)?

4.3.3.1 Antigorputz antifosfolipidoen profil esanguratsuak eta adierazpen klinikoak izateko arrisku estimazioa

aFL positibotasunaren analisi eta balorazioa egiteak ondorio diagnostikoak ditu eta adierazpen klinikoak izateko arriskua estimatzen laguntzen du⁽⁵⁾. Argi izan behar den kontzeptu bat hurrengoa da: aFL-ak ez dira diagnostikoak, gertaera klinikoak sortzeko arrisku faktorea baizik; hortaz, ez da onartzen soilik horien emaitzen irakurketa bat egitea, baizik eta kontestu kliniko osoa kontuan hartzea ⁽²⁶⁾. Lehenengoei dagokienez, hau da, kriterio analitikoari dagokienez, oro har, ikerketa ezberdinek honakoa

iradokitzen dute: AL test positiboak (ELISA testekin konparatuz), antigorputzen titulu erdi-altuak (titulu baxuekin konparatuz), IgG isotipoak (IgM eta IgA isotipoekin konparatuz) eta aFL-en positibotasun hirukoitzak (bikoitza edo bakarrarekin konparatuz) izatea, adierazpen klinikoen agerpenekin korrelazio handiena erakusten dutela ^(1,25,10,12,26). Gainera, badirudi aCL positibo iraunkorki altuak tronbosi errekurrentzia tasa altuagoekin erlazionatzen direla ⁽²⁶⁾.

Zehazki antigorputzen positibotasunaren konbinazioetan fijatuz, arriskua ezberdina izango da test hirukoitz positiboak, bikoitz positiboak edo positibo bakarra lortzen badira, eta positibotasun horien artean batzuk beste batzuk baino faktore indartsuagoak dira ($AL > aCL/a\beta 2GPI$). Beraz, modu orokorrean definituta, 3 arrisku maila sailkatu daitezke (**4 Taula**): (a) Arrisku altua: AL test positiboa, aCL/a $\beta 2GPI$ (IgG edo IgM) maila altu edo erdi-altuekin edo gabe; (b) Arrisku moderatua: AL test negatiboa aCL/a $\beta 2GPI$ (IgG edo IgM) maila altu edo erdi-altuekin; eta (c) Arrisku baxua: AL test negatiboa aCL/a $\beta 2GPI$ (IgG edo IgM) maila baxuekin ^(5,24).

4 Taula. Antigorputz antifosfolipidoen araberako arrisku profilak. AL=Lupus antikoagulatzailea, aCL=antigorputz antikardiolipina, a $\beta 2GPI$ = $\beta 2GPI$ aurkako antigorputza.

Arrisku altua	Arrisku moderatua	Arrisku baxua
AL (+) +/- aCL/a $\beta 2GPI$ (IgG / IgM) maila erdi-altuak (Hirukoitz positiboa)	AL (-) eta aCL/a $\beta 2GPI$ (IgG / IgM) maila erdi-altuak	AL (-) eta aCL/a $\beta 2GPI$ (IgG / IgM) maila baxuak

Hala ere, aipatu bezala, kontestu kliniko osoa kontuan izan behar da. SAF-ean ere, populazio orokorrean bezala, tronbosia garatzeko arriskua multifaktoriala da ^(5,10). Beraz, antigorputzak positiboak edo negatiboak diren baloratzeaz gain, paziente bakoitzean arrisku faktore kardiobaskular tradizionalak dauden ala ez jakin behar da, hauek arrisku tronbotiko globala igotzen dutelako (erretzea, obesitatea, diabetesa, adibidez) ⁽²⁾, eta gainera, LES bezalako gaixotasun autoimmunerik duen ere jakin. Izan ere, azken honek, beste faktoreak kontuan hartu gabe eta “bere kabuz”, modu independentean konplikazio tronboenbolikoak sortzeko gaitasuna dauka ⁽²⁷⁾.

Bi baldintza horiek kontutan izanda, kontestu honetan, ikertzaileek tronbosi arriskua kalkulatzeko puntuazio sistemak diseinatu dituzte, garrantzitsuenak “aPL Score” eta “Global APS Score” (GAPPS) izanik. Azken honek antigorputz profila (aFL irizpide onartu eta ez-onartuak) eta ohiko faktore kardiobaskularrak kontuan hartzen ditu, tronbosi arriskua/gertaera obstetrikoen errekurrentzia arriskua kuantifikatzeko ^(12,26).

Bestalde, aFL-ak positibo dituzten baina adierazpen klinikorik izan ez duten pazienteetan, arrisku faktore kardiobaskularren detekzioa ere egitea ezinbesteko jarrera da. Hau da, iraunkorki antigorputz eramaileak diren paziente asintomatikoetan, aurretik deskribatutako antigorputz profila/arriskua baloratu behar da, baina horrez gain, arrisku faktore independenteak dituen identifikatu ⁽⁵⁾.

Azkenean, metodo diagnostiko erabat zehatza existitzen ez den aldetik, profesional medikoaren eskuetan geratzen da emaitza guztien irakurketa kritiko bat egitea. Honek, kontuan izan behar du antigorputzen detekzio testak modu egokian egin diren ala ez (AL proba antikoagulatutako paziente batean egin den, adibidez), eta laborategiko emaitzak korrelazionatu egin beharko ditu pazientearen egoerarekin (antigorputz profila arrisku baxukoa izatea baina agerpen kliniko ugari izatea, adibidez).

4.3.3.2 Diagnostiko diferentziala

Zenbait kasutan, SAF-aren susmoa indartsua da prozesu diagnostikoan lortutako emaitzei esker, eta beste batzuetan, aldiz, diagnostikoa ez da horren argia izango. Edonola ere, aipatutako bi egoera horietan SAF imitatu dezaketen beste gaixotasun/egoera batzuk baztertu beharko lirateke. Horretarako, lehenengo komenigarria litzateke pazienteak hiru talde nagusitan banatzea ⁽²⁸⁾: (i) antigorputz positiboak + irizpide diren adierazpen kliniko ohikoak (zain tronbosi sakona, bihotz infartua, iktus iskemikoa, etab.) dituzten pazienteak, (ii) antigorputz positiboak + irizpide diren adierazpen kliniko ez-ohikoak (tronbosia lokalizazio ez-tipikoetan) dituzten pazienteak, eta (iii) antigorputz positiboak + irizpide ez diren adierazpen klinikoak (bihotz balbula disfuntzioa, tronbozopenia, livedo reticularis, etab.) dituzten pazienteak. Sailkapen honi esker, talde bakoitzaren adierazpen klinikoak gaixotasun/egoera patologiko ezberdinekin konparatu daitezke eta diagnostiko diferentziala modu argiago eta errazagoan planteatu. Gogoratu beharra dago, edozein kasutan, joera tronbotikoa igotzen duen beste edozein gaixotasun hereditario baztertu

behar dela lehenengo. Jarraian aztertzen dira planteatu beharreko diagnostiko diferentzial nagusiak (**5 Taula**-n ere laburbilduta daude).

5 Taula. SAF-aren diagnostiko diferentziala, antigorputzen profil eta adierazpen klinikoen arabera banatuta.

aFL (+) eta irizpide diren adierazpen kliniko tipikoak dituzten kasuak			
SINDROME MIKROANGIOPATIKOAK	HEPARINAK INDUZITUTAKO TRONBOZITOPENIA	KOAGULAZIO INTRABASKULAR DISEMINATUA	BEHÇET SINDROMEAK
Purpura tronbotiko tronbozitopenikoa (PTT): PTT-an tronbozitopenia markatuagoa + markatzaile espezifikoak	<ul style="list-style-type: none">- Tronbozitopenia SAF-ean baino markatuagoa- Heparinaren esposizioa aurrekari bezala	<ul style="list-style-type: none">- Bereizketa zaila, batez ere SAF katastrofikoan- Hemorragiak eta tronbosiak aldi berean- Sepsia da kausa ohikoena	<ul style="list-style-type: none">- Nerbio sistemako lesioek kokapen ezberdina- Begien afektazioa- Aftosi bipolarra
Sindrome hemolitiko uremiko (SHU): anemia mikroangiopatikoa eta tronbozitopenia batera + giltzurrun disfuntzioa azkarragoa			
HELLP sindromea: bereizketa zaila emakume haurdunean			
aFL (+) eta irizpide diren adierazpen kliniko ez-tipikoak dituzten kasuak			
<p>Lokalizazio ez ohikoetan gertatutako tronbosiak. Kasu bakoitzean agertzen diren adierazpen klinikoen arabera beste gaixotasun posibleekin egingo da diagnostiko diferentziala. Adibidez</p> <ul style="list-style-type: none">- Eremu esplanknikoaren tronbosia: SAF vs. Baskulitisak- Giltzurrun afektazioa: SAF vs. LES			
aFL (+) eta irizpide ez diren adierazpen klinikoak dituzten kasuak			
<p>Antzeko adierazpenak eman ditzaketen gaixotasunak baztertu. Adibidez</p> <ul style="list-style-type: none">- Disfuntzio neurologikoa: SAF vs. Esklerosi anizkoitza			

- Antigorputz positiboak eta irizpide diren adierazpen kliniko ohikoak dituzten pazienteak

Paziente hauetan diagnostiko diferentzial nagusia honako hauekin planteatu beharko litzateke, batik bat ⁽²⁸⁾:

- **Sindrome mikroangiopatikoak.** Sindrome hauetan plaketa agorpena, hemolisi intrabaskularra eta odol-hodi txikien oklusioa (tronbo hialino eta fibrina metaketarekin) gertatzen dira; hortaz, SAF-rekin diagnostiko diferentziala egitea egokia izango litzateke.
 - **Purpura tronbotiko tronbozitenikoa (PTT):** anemia hemolitikoa, tronbozitenia eta disfuntzio neurologiko garrantzitsua gertatu arren, PTT-an tronbozitenia askoz markatuagoa izateaz gain, bere diagnostikorako markatzaile ezberdinak ezagunak dira, eta ez dira SAF-ean agertzen.
 - **Sindrome hemolitiko uremiko (SHU):** honetan, tronbosi mikrobaskularra ematen da, tipikoki giltzurrun disfuntzioa eraginez, tronbozitenia eta anemia mikroangiopatikoarekin batera. SAF-rekin bereizteko, SHU-an giltzurrun disfuntzioa azkarra da, eta gainera, anemia mikroangiopatikoa tronboziteniarekin batera agertzen da (askotan diarrea episodioekin batera).
 - **HELLP sindromea:** emakume haurdunetan garatu daitekeen eta hemolisia, entzima hepatikoen igoera, tronbozitenia markatua gertatzen direneko sindromea da. Haurdunaldian zehar HELLP sindromea garatzen bada, SAF-etik bereiztea zaila izan daiteke aurretik diagnostikorik ez badago, biak batera ager daitezkeelako.
- **Heparinak indusitutako tronbozitenia.** Kasu honetan, tronbozitenia odol hodi txiki anitzen oklusioarekin konbinatzen da, heparinarekin tratatuta dauden paziente batzuetan gerta daitekeena. Orokorrean, bien arteko bereizketa kontestu klinikoan oinarrituta egin daiteke; izan ere, nahiz eta bietan tronbozitenia eta tronbosi gertatu, heparinak indusitutakoan tronbozitenia markatuagoa da eta, are garrantzitsuagoa, heparina esposizioa egongo da aurrekari moduan.
- **Koagulazio intrabaskular diseminatua (KID).** Zenbait kasutan SAF eta KID arteko diagnostiko diferentziala zaila izan daiteke, batez ere SAF katastrofikoan. Dena

den, KID-ean konplikazio hemorragikoak eta tronbotikoak gertatzen dira aldi berean, eta gainera, kausa ohikoena sepsia izan ohi da.

- Behçet sindromea. Sindrome hau baskulitis sistemiko mota bat da, zeinak inplikazio okular, neurologiko eta mukokutaneoak azaltzen dituen; gainera, Behçet sindromea daukaten paziente askok tronbosi baskularrerako joera handia agertzen dute, eta askotan adierazpen kliniko bakarra da. Egoera horretan, SAF-rekin diagnostiko diferentziala zailtzen da, eta are gehiago Behçet sindromea dutenetan antigorputzak positibo agertzen direnean. Hala ere, bien arteko bereizketa egin daiteke zenbait ezaugarri adituz: Behçet sindromean nerbio sistemako lesioen kokapena ezberdina da (SAF-ean ager daitezkenekin konparatuz), eta horrez gain, begietako afektazioa eta afta genital eta ahoko aften agerpena (aftosi bipolarra), Behçet sindromerako oso espezifikoak dira.
- Antigorputz positiboak eta irizpide diren adierazpen kliniko ez-ohikoak dituzten pazienteak

Adierazpen kliniko ez-ohiko bezala definitzen dira lokalizazio edo kokapen ez ohikoetan gertatzen diren tronbosiak. Adibidez, sindromearen agerpen ez-ohiko batzuetan, eremu esplaknikoan tronbosi arterial edo benosoak gerta daitezke (batez ere SAF katastrofikoan); kasu hauetan, egokia litzateke afektazio gastro-intestinal handiarekin agertzen diren Henoch-Schönlein-en purpura edota poliarteritis nodosoarekin bereizketa planteatzea. SAF-ean ez da ohikoa markatzaile inflamatorioen igoera, aipatutako baskulitisetan ez bezala. Beste adibide bat, SAF-ean gertatu daitekeen giltzurrun afektazioa LES-aren ondorio ez dela baztertu behar da; lehenengoan, kaltea tronbotikoa da, eta LES-ean, aldiz, inflamatorioa.

Orokorrean esanda, kokapen ez ohikoetan agertzen diren tronbosiak objetibatzen direnean, gertaera horiei azalpen bat bilatzeko prozesuan, SAF aukera bezala agertu behar da diagnostiko diferentzian (28).

- Antigorputz positiboak eta irizpide ez diren adierazpen klinikoak dituzten pazienteak

Nahiz eta ezaugarri horiek dituzten pazienteek SAF dutela esateko baldintza minimoak ez bete, horrek ez du diagnostikoa atzera botatzen (gogoratu sailkapen irizpideek ez

dituztela gaixotasunaren adierazpen klinikoen espektro guztia barne hartzen). Hala ere, era berean, agerpen kliniko horiek kritikoki aztertu behar dira eta ezin dira zuzenean sindromearen diagnostiko bat egiteko erabili; beste era batean esanda, kasu honetan ere beste gaixotasun batzuekin diagnostiko diferentziala egitea beharrezko pausua da, segurtasun handiagoz esan ahal izateko paziente horrek SAF daukala eta ez beste gaixotasun bat. Adibide bat jartzeko, SAF-en hain tipikoa den afektazio neurologikoa esklerosi anizkoitzaren ondoriozkoa ez dela ziurtatu behar da ⁽²⁸⁾.

4.3.3.3 Prozesu diagnostikoaren amaiera

Aurretik deskribatutako pausu guztiak bete ondoren, prozesu diagnostikoak 3 amaiera posible izan ditzake.

- (i) Gertaera tronbotiko objetibatu bat izan duen paziente batean, zeinetan antigorputz antifosfolipidoen bilaketa positiboa den (positibo kontsideratzeko irizpide guztiak betez), kontsideratu daiteke nahikoa kriterio betetzen dituela eta diagnostikoa egin genezake ^(5,20), suposatzen baita bi gertaera horiek erlazionatuta daudela.
- (ii) Gertaera tronbotikorik ez, baina adierazpen kliniko ez onartuak dituzten pazienteak, antigorputz positiboak izanda. Diagnostiko diferentzial egokia planteatu ondoren eta beste aukera posibleak baztertu direnean, medikuaren iritzipean geratzen da diagnostikoa egitea; oro har, literatura zientifikoak nahiko argi ezartzen du zein adierazpen kliniko eta zein ez kontsideratzen diren esanguratsuak diagnostikoa egiterako orduan ⁽²¹⁾. Paziente hauetan indikatuta egon liteke sailkapen irizpideetan sartzen ez diren laborategiko probak egitea, hurbilketa diagnostiko zehatzago baten bila, baina oraindik ez da posible horien bilaketa sistematikoaren aldeko gomendiorik egitea ⁽¹⁰⁾.
- (iii) Asintomatiko dauden baina beste arrazoi batengatik aztertu diren eta antigorputz positiboak agertzen dituzten pazienteak. Arrisku balorazioa egin behar da, ohiko faktore kardiobaskularrak eta antigorputz profila (arrisku altu, moderatu edo baxua den ikusiz) kontuan hartuz ⁽⁵⁾.

4.3.4 Sindrome antifosfolipido katastrofikoaren (SAFK) diagnostikoa

“Adierazpen klinikoak” atalean azaldu dira koadro honen orokortasun nagusiak. SAFK sailkapenerako kriterioak Taorminan (Italia) formulatu ziren 2002. urtean. 4 irizpide nagusi dira ^(2,6):

1. Hiru organo, sistema edota ehunen (edo gehiagoren) afektazioaren ebidentzia izatea.
2. Adierazpen klinikoak denak batera gertatzea edo horien garapena aste bat baino gutxiagoan zehar gertatzea.
3. Histopatologiaren bidez gutxienez organo/ehun bateko odol hodi txikien oklusioa konfirmatzea.
4. Laborategi frogen bidez antigorputz antifosfolipidoak positiboak direla baieztatzea. Pazienteak aurretik SAF diagnostikorik ez izatekotan, antigorputzen positibotasuna iraunkorki positiboa dela baieztatu behar da.

SAFK diagnostiko definitiboa egiten da 4 irizpideak betetzen badira, eta SAFK probablearen diagnostikoa honako kasuetan: 4 irizpideak betetzen dira, baina bakarrik bi organo/sistema/ehun daude afektatuta; 4 irizpideak betetzen dira, baina antigorputzen positibotasuna ez da behar bezala konfirmatu; 1, 2 eta 4 irizpideak betetzen dira; 1, 3 eta 4 irizpideak betetzen dira, eta hilabete bat baino gutxiagoan beste gertaera tronbotiko bat gertatzen da, antikoagulatu arren.

4.3.5 Kasu klinikoa

“Adierazpen klinikoak” ataleko “kasu klinikoa” azpi-atalean azaldu bezala, pazienteari zain tronbosi sakonaren eta birika tronboenbolismoaren diagnostikoa egiten zaio. Hala, lan honetan zehar aipatu den bezala, printzipioz tronbofilia ezagunik gabeko emakume gazte batean (37 urte), horrelako gertaera tronbotiko larriak gertatzea eta horrez gain, aPTT luzatua agertzea, SAF-aren susmoan jartzeko egoerak dira. Ez da ahaztu behar kasu klinikoaren emakumea erditu ondorengo periodoan dagoela gertaera hauek jazotzen direnean, eta beraz, tronbosia erraztu dezakeen egoera batean dagoela. Susmoaren aurrean, SAF egon litekeen jakiteko azterketa diagnostikoa egitea erabakitzen da, beste tronbofilia posibleen azterketarekin batera. Egindako laborategi azterketetan, azpimarratu beharreko emaitzak hurrengoak dira: alde batetik, Leiden V faktorearen eta II faktorearen mutazio tronbofilikoak

negatiboak dira; bestetik, aPTT luzatua izaten jarraitzen du, eta are garrantzitsuagoa, AL positiboa da. Gainontzeko aFL-ak negatiboak dira. Dena den, gogoratu beharra dago emaitza hauek ez direla baliagarriak sindromearen diagnostikoa egiteko; izan ere, gutxienez beste determinazio positibo bat beharrezkoa da 12 aste (3 hilabete) igarota. Egoera honetan, 3 hilabeteetara bigarren determinazio bat burutzen da (heparinarekin tratamenduan): aPTT-ak luzatuta jarraitzen du, eta AL-ak positibo dirau; gainera, β 2GPI IgM-a positibizatu egiten da. Urte bat beranduago estudioa errepikatzen da eta berriz ere aipatutako emaitzak positiboak dira, eta gainera, α 2GPI IgG maila patologikoetan agertzen da. Aipatzekoa da horrez gain, pazientearen plaketa kontaketa normala dela estudio osoan zehar.

Ikusitakoaren arabera, paziente hau “Prozesu diagnostikoaren amaiera” atalean aipatutako (i) egoeran kokatuko litzateke (gertaera tronbotiko objetibatu bat izan duen paziente, antigorputz antifosfolipidoen bilaketa positiboarekin), eta hala, kontsideratu daiteke nahikoa kriterio betetzen dituela SAF diagnostikoa egin ahal izateko. Gainera, arrisku estimazioari dagokionez, arrisku altu bezala har daiteke, antikoagulatzaile lupikoa positiboa izateagatik, α 2GPI positiboarekin batera (ikusi **4 Taula**). Diagnostiko diferentzialaren arloan, bestelako gaixotasun bat izan daitekeela pentsatzeko indikatzaile gutxi daude (ikusi **5 Taula**). Beraz, esan daiteke prozesu diagnostikoa modu egokian burutu izan dela aurkeztutako kasuan, susmoa piztu ondoren indikatuta dauden pausu diagnostiko guztiak aurrera eramanez: herentziaz jasotako mutazio tronbofilikorik ez dagoela baztertu, aFL-en kuantifikazioa egin, gutxienez bi determinazioarekin.

4.4 TRATAMENDUA ETA PREBENTZIOA

Paziente batean SAF-aren diagnostikoa burutzen denean, momentu horretara arte gertaera tronbotikorik izan duen edo ez arabera estrategia terapeutiko ezberdinak jarraituko dira; halaber, gertaera tronbotiko bat jada jazo den pazienteetan, momentuko tratamenduaz gain, prebentzio sekundarioa burutuko da, eta halako gertaera klinikorik izan ez dutenetan, aldiz, prebentzio primarioa. Hau da, SAF tronbotikoaren tratamenduaren oinarria errekurrentziaren prebentzioan datza (behin hasierako gertaera tronbotiko hori modu egokian tratatu ondoren) ⁽²⁾. Dena den, eta edozein kasutan, paziente guztietan ekidin daitezkeen arrisku faktore kardiobaskularren

eliminazioa funtsezko pausua da tratamenduaren arloan, kontuan izanda tronbosiaren etiologia multifaktoriala dela ^(5,10,27), baina aldi berean aFL-ek tronbosi arriskua igotzen dutela ⁽²⁷⁾. Beraz, paziente guztiek arrisku faktoreen kontrola burutzea ezinbestekoa da, osasun sistemako ohiko screening eta kontrol programen bidez: presio arterialaren jarraipen eta kontrola, profil lipidikoa, diabetesaren kontrola edota erretzeari uzteko programak, besteak beste. Gainera, paziente motaren arabera beste arrisku batzuk egon daitezkeela kontuan izan behar da, eta horien arabera ere gomendioak aldatu daitezke: LES duen pazienteetan, estrogenoak dituzten pilula antisorgailuak hartzen dituzten emakumeetan, immobilizazio luzeetan edota haurdunaldian eta haurdunaldi osteko periodoan, adibidez.

Aipatutako guztiagatik, hurrengo orrialdeetan deskribatzen diren gomendio terapeutikoak modu honetan antolatuta daude: lehenengo, SAF diagnostiko ziurra duten pazienteen maneia azaltzen da (tratamendua eta prebentzio sekundarioa), eta bigarren zatia prebentzio primarioari dagokio, hau da, aFL positibo dituztenen (adierazpen kliniko ez-onartuekin batera edo gabe) baina gertaera tronbotikorik jasan ez dutenen maneia.

4.4.1 Tronbosiaren prebentzio sekundarioa

Esan bezala, SAF-aren tratamenduaren ezinbesteko atala tronbosiaren errekurrentziaren prebentzioan datza⁽²⁾, edo gauza bera dena, prebentzio sekundarioan. Oro har, ekidin daitezkeen arrisku faktoreak kontrolatzeaz gain, terapia antikoagulatzaileen bidez egiten da, heparinen (pisu molekular baxukoa edo frakzionatu gabekoa) eta K bitaminaren antagonisten bidez, nagusiki (atal honen amaierako **6 Taula**). Nahiz eta ohiko ahozko antikoagulatzaileekin konparatuta zenbait abantaila izan, aho bidezko antikoagulatzaile berrien (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) erabilera, printzipioz, ez dago gomendatuta, bere eraginkortasunaren inguruko ebidentzia faltaren ondorioz ^(2,27,29).

4.4.1.1 Zain tronbosiaren maneia

SAF-aren kontestuan gertatzen den zain tronbosiaren maneia, arterialarena ez bezala, ondo estandarizatua dago. “Adierazpen klinikoak” atalean azaldu den bezala, SAF-aren adierazpen kliniko tronbotiko ohikoenak zain tronbosi sakonak dira; kasu

horietan, hasierako maneiua bezala frakzionatu gabeko heparina edo pisu molekular baxuko heparina (PMBH) erabiltzen dira, gutxienez 5 egunez, eta ondoren, K bitaminaren antagonistekin antikoagulazioa hasten da ^(2,29). Hortaz, behin hasierako gertakaria konponduta, antigorputz positiboak dituen eta zain tronbosia izan duten pazienteetan terapia antikoagulatzailea ezarri beharra dago, warfarina edo azenokumarola bezalako K bitaminaren antagonistekin bitartez.

Bigarren mailako prebentzio honi dagokionez, antikoagulazioa intentsitate moderatukoa izatea gomendatzen da, hau da, INR (Ratio Internazional Normalizatua) 2.0-3.0 artekoa. Zenbait autorek intentsitate altuko terapia gomendatzen dute (INR 3.0-4.0), baina biak konparatzeko egindako ikerketa nagusietan (bi ikerketa kliniko aleatorizatu) ez da ezberdintasun esanguratsurik aurkitu intentsitate altuko eta moderatuko terapien artean ^(2,27,29). Antikoagulazioaren iraupenari dagokionez, oro har bizitza osorako terapia izan beharko litzateke; zenbait estudioren arabera, SAF duten pazienteetan antikoagulazioa gelditzea errekurjentzia arrisku altuarekin erlazionatzen da ^(2,5), arrisku altuena tratamendua gelditu ondorengo 6 hilabeteetan ematen delarik ⁽²⁹⁾, eta ondorioz, soilik paziente zehatzetan egin ahalko litzateke (antigorputz-profil baxuko pazienteetan, esaterako). Hauetan, 3-6 hilabete arteko antikoagulazioa egitea baloratu daiteke ^(2,29), D-dimeroa normala eta ekografiaren bidez tronbosiaren arrastorik geratzen ez dela konfirmatzen baldin bada ⁽²⁹⁾. Tratamenduan zehar aFL-en negatibizazioa gertatzen den kasuetan zer egin ez dago horren argi: antikoagulazioa gelditzea segurua dela baieztatzen duten zenbait ikerketa dauden arren, datuak gutxi dira eta hala, momentuz ez da halako maneiurik jarraitzea gomendatzen ^(2,5,29).

4.4.1.2 Tronbosi arterialaren maneiua

Tronbosi arterialari dagokionez, adierazpen ohikoenak burmuineko eremukoak izaten dira, miokardioko infartuekin batera. Tronbosi benosoarekin konparatuz, kasu honetan arrisku faktore kardiobaskular ateriosklerotiko gehigarriak esanguratsuagoak dira, eta horien eliminazioa ezinbestekoa da ⁽²⁷⁾. Zain tronbosian ez bezala, kasu honetan maneiua terapeutikoa eztabaidagarriagoa da, eskuragarri dauden terapia guztiek ez-eraginkorrak izateko arrisku altua daukatelako ⁽²⁾. Eztabaida nagusia antikoagulazioaren intentsitatearen ingurukoa da, intentsitate moderatukoa edo altukoa izan behar den, hain zuzen ere. Printzipioz, intentsitate altuko terapiak ez du

moderatuak baino emaitza hoberik ematen erreurrentzia tasari dagokionez, zenbait ikerketen arabera, 2-3 arteko INR-a mantentzea hobestuz ⁽²⁾. Hala ere, beste zenbait estudiotan, terapia moderatuak eskeintzen duen babesa baxuegia dela baieztatzen da, antikoagulazio agresiboago bat, intentsoagoa, beharrezkoa dela ondorioztatuz ^(2,29). Dena den, kontuan izan behar da odoljarioak izateko arriskua handitu egiten dela antikoagulazioa indartu ahala, eta aspektu horretan, terapia moderatuak segurtasun profil hobea eskeintzen du ⁽²⁹⁾.

Tronbosi arterialaren prebentziorako beste zenbait terapia posible proposatu izan dira azken hamarkadetan, zehazki istripu zerebrobaskularren prebentziorako: antiagregatzaile plaketarioen (azido azetilsalizilikoa, AAS) erabilera, monoterapian, eta aho bidezko antikoagulazioa AAS-rekin batera ematea. AAS-rekin monoterapia, dosi baxuan (eguneko 325mg), APASS (“Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study”) izeneko ikerketa aleatorizatu kontrolatu batean proposatu zen, intentsitate baxuko aho bidezko antikoagulazioa bezain eraginkorra zela baieztatuz ^(27,29). Dena den, arrisku baxuko profileko pazienteak sartu ziren ikerketan, eta antigorputzen positibotasuna ez zen 12 asteetara baieztatu, estudio honen emaitzak zalantzan jarritz ⁽²⁹⁾. Beranduago, 2009. urtean egindako ikerketa aleatorizatu batean, AAS vs. AAS+warfarina terapia konbinatua konparatu ziren, azkenak erreurrentzia tasa baxuagoa agertzen zuelarik. Hala ere, ikerketa honen lagina txikia zen eta pazienteen antigorputz profilak ezezagunak ⁽²⁹⁾; ondorioz, aurkikuntza hau baieztatzeke oraindik ez dago nahikoa datu.

Hortaz, gaur egun ez dago ebidentzia argirik tratamendu bat edo beste hobea izan daitekeela esateko. Zenbait lekutan intentsitate moderatuko antikoagulazioa (warfarina/azenokumarol bidez) ematen da, eta beste batzuetan, INR>3-tik gorako terapia aukeratzen da, hemorragia arriskua igotzen duen arren. Gomendioen arabera, azken hori zentro espezializatueta soilik hautatu beharko litzateke, terapia intentsoen arrisku eta onurekin familiarizatuago dauden lekuetan. Gainera, AAS gehikuntza (terapia moderatuan, INR 2-3) zenbait kasutan kontsideratzen da; ez da edozein pazienteetan ematen, arrisku ateroklerotiko gehigarria duten pazienteetan baizik, aFL-rik ez izanda ere antiagregatzaile plaketarioekin tratatuko liratezken pazienteetan, hain zuzen ere ^(4,27). Intentsitate altuko terapian AAS gehitzea arrisku altuko aukeraketa kontsideratzen da ⁽²⁷⁾.

4.4.1.3 Tronbosi arterial eta benosoaren prebentzio sekundarioa hasierako tratamenduak porrot egiten duenean

Ez da arraroa tratamendu eta prebentzio egokiak jaso dituzten pazienteetan errekurrentziak agertzea, eta nahiz eta egoera honek dakartzan hilkortasuna eta morbiditatea garrantzitsuak izan, gaur egun ez dago egoera honi modu eraginkorrean aurre egiteko estrategia zehatzik ^(2,5,29). Hasiera batean, errekurrentzia bat gertatzen bada, lehenik eta behin INR balorazioa egin behar da: gertaera tronbotikoa INR tarte azpi-terapeutikoan gertatu bada, warfarina/azenokumarekin ohiko terapia moderatua jarraitu daiteke, INR tarte egokietan mantenduz; INR tarte terapeutikoan gertatu bada, aldiz, intentsitate altuko terapiara pasatzea baloratu daiteke (INR 3.0-4.0) ^(5,29). Hala ere, beste hainbat terapia proposatu dira tratamendu prebentibo konbentzionalak funtzionatzen ez duenean laguntzaile edo koadjubante bezala erabili daitezkeenak, jarraian deskribatzen direnak.

4.4.1.3.1 Hidroxiklorokina

Hidroxiklorokina (HCQ) efektu immunomodulatzailerak, anti-inflamatorioa eta anti-tronbotikoa dituen farmakoa da, ohiko erabilera malariaren aurkakoa izanik, nahiz gaixotasun erreumatoideoetan ere aplikazioak dituen. *In vitro* eta animalietan egindako *in vivo* modeloetan HCQ-ak hainbat efektu onuragarri eskeintzen ditu SAF pazienteetan aplikatu daitezkeenak ⁽²⁾. Ikusi da SAF-aren patogenesisian inplikaturako hainbat mekanismo molekularren gain eragin dezakeela (Anexina A5-aren ezkutu babeslea mantendu, konplexu immuneen sorrera ekidin, TLR errezeptoreak inhibititu edo plaketa agregazioa ekidin, esaterako ^(2,29,30)), eta animalia modeloetan tronboen tamaina txikitzen duela baieztatu da ^(2,29). Hala ere, bere erabilera batez ere LES duten pazienteekin egindako ikerketek babesten dute ⁽²⁾, eta ondorioz, HCQ erabilera soilik antigorputz positiboak eta LES duten pazienteetan gomendatzen da ⁽³⁰⁾. SAF primarioarako ez dago nahikoa datu eraginkorra izan daitekeela esateko, nahiz eta hasierako tratamendu prebentiboak porrot egiten duenean laguntzaile bezala erabilgarria izan daitekeela proposatu izan den ^(2,29).

4.4.1.3.2 Pisu molekular baxuko heparina (PMBH)

Soilik K bitaminaren antagonistekin egiten den prebentzio sekundarioa gertaera tronbotikoak saihesteko nahikoa ez denean baloratu daitekeen aukera da ^(27,29). Heparinak, efektu antikoagulatzaileaz gain, SAF eta tronbosian inplikaturako mekanismo molekularretan efektu babeslea daukala ikusi da ⁽²⁹⁾. Esan bezala, ez da lehenengo aukerako tratamendua prebentzio sekundarioan.

4.4.1.3.3 B linfzitoen inhibizioa

B linfzitoek SAF-ean rol garrantzitsua jokatzen dute ^(2,30): antígeno aurkezle bezala aritzen dira, zelula B efektoreetan diferentziatzen dira eta zitokina pro-inflamatorioak askatzen dituzte, besteak beste. Hala, B linfzitoen aurka aritzen diren hainbat terapia garatu izan dira, sindromea kontrolatzeko asmoz, eta Antigorputz Antifosfolipidoen azken kongresu internazionalaren lan taldeak ⁽³⁰⁾ horien erabilera babesten du, ohiko tratamendu antikoagulatzaileak balio ez duenean. Hala ere, B zelulen inhibizioaren esperientzia SAF-aren kontestu klinikoan Rituximab anti-CD20 antigorputz monoklonalari mugatuta dago ⁽²⁹⁾; izan ere, B-linfzitoen aurka aritzen diren beste tratamendu posibleei dagokienez, Eculizumab edo Belimumab, adibidez, ez baitago nahikoa esperientzia bere erabilera zabaltzeko ^(2,29,30).

RITAPS bezala ezagutzen den ikerketan (“Rituximab in the Antiphospholipid Syndrome Study”), terapia konbentzionalen aurrean erresistentzia agertzen zuten zenbait pazienteetan, batez ere adierazpen kliniko ez-onartuak zituzten pazienteetan, Rituximab-ak adierazpen hauen kontrola lortzen zuela ikusi zen, antigorputz antifosfolipidoen profila aldatu ez arren ^(2,27,29,30). Gainera, orokorrean, segurtasun profil egokia daukate, nahiz eta LES duten zenbait pazienteetan larriagotze tronbotikoak erregistratu diren Rituximab erabilerarekin (BIOGEAS Espainiako lan taldeak egindako erregistro multizentrikoaren arabera) ^(2,29), bere erabileraren inguruko arreta garrantzitsua bihurtuz.

4.4.1.3.4 Beste batzuk

Zain barneko immunoglobulinak (ZBIg) *in vitro* zein *in vivo* modeloetan SAF-ean interesgarriak izan daitezkeen hainbat efektu immunomoduladore eta anti-inflamatorio

erakutsi dituzte, SAF-aren patogenesisian parte hartzen duten zenbait mekanismoren gain eraginez ⁽²⁾. Zenbait ikerketatan SAF errefraktarioa dutenetan tresna terapeutiko erabilgarria dela ikusi izan da ^(2,29).

Bestalde, bihotzeko gaixotasun koronarioan estatinen eraginkortasuna gauza jakina da, baina gainera, SAF-ean ere tronbosiaren prebentzioan lagundu dezaketen hainbat efektu dituzte, monozitoen, linfozitoen eta zelula endotelialen gain ere eragiten dutelako: zelula endotelialetan faktore tisularraren espresioa murrizten dute eta endotelioarenganako monozitoen adhesioa murrizten dute, esaterako ⁽²⁹⁾. Antigorputz Antifosfolipidoen azken kongresu internazionalaren lan taldeak ⁽³⁰⁾ SAF duen edozein pazientetan gomendatzen ez duen arren (hiperlipidemiari ez badute), aurretik modu egokian tratatutako eta errekurjentzia tronbotikoak izan dituzten pazienteetan onartuta egon daitezkeela adierazten du.

Gogorapen puntual bezala, aipatzekoa da “Mekanismo patogenikoak” atalean azaldu den moduan, oxidazioaren aurrean β 2GPI-aren konformazio eta funtzioa aldatzen dela, antigorputzak lotzeko I domeinuaren epitopo kritikoa agerian utziz (eta horren ondoriozko mekanismo tronbotikoak martxan jarritz) ⁽⁷⁾. Badirudi N-Azetilzisteinak, ROS murrizketa eraginez, oxidazioa gutxitzen lagundu dezakeela, mekanismo tronbotiko hori geldituz. Gainera, ikusi da N-azetilzisteina honek eta baita estatinek ere endotelioko oxido nitriko sintetasa entzimaren aktibitatea handitu dezaketela, sare baskularraren “osasuna” hobetuz ⁽⁷⁾.

6 Taula. Sindrome antifosfolipidoaren prebentzio sekundarioa.

Zain tronbosiaren prebentzio sekundarioa	Tronbosi arterialaren prebentzio sekundarioa	Prebentzioak porrot egiten duenean
<p>K bitamina antagonista bidezko antikoagulazioa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • INR 2.0-3.0 • Bizitza osorako*. <p>*Salbuespenak: antigorputz profil baxua + tronbosi arrastorik ez; edo antigorputzen negatibizazioan</p>	<p>Aukera nagusiak (zein den hobe argitu gabe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • K bitamina antagonista INR 2.0-3.0 (+/- AAS) • K bitamina antagonista INR >3.0 	<ul style="list-style-type: none"> • K bitamina antagonista INR >3.0 • Hidroxioklorokina • Pisu molekular baxuko heparina • B linfozitoen inhibizioa: Rituximab

4.4.2 Tronbosiaren prebentzio primarioa

aFL-en positibotasunak modu independentean igotzen du tronbosia izateko arriskua; hau da, aFL-ak positibo dituzten pazienteek, soilik arrazoi horrengatik, ohiko populazioak baino arrisku altuagoa dauka gertaera tronbotikoren bat jasateko. Gainera, LES izateak ere arrisku hori igotzen du, modu independentean ⁽²⁷⁾. “Adierazpen klinikoak” atalean aipatu bezala, paziente hauen tronbosi intzidentzia tasa %0-%5.3 artekoa da ^(10,12), baina gaixotasun autoimmunerik eta beste arrisku faktorerik gabeko antigorputz positiboak dituzten pazienteetan <%1 ^(5,10). Dena den, paziente bakoitza banan-banan aztertzean, kontuan izan behar da guztietan arriskua ez dela berdina, eta beraz batetik bestera estrategia terapeutiko prebentiboa aldakorra izango da. Ezinezkoa da paziente guztietan terapia antiagregatzaile prebentiboa aplikatzea, hemorragia eragiteko arriskua ezin baita baztertu. Beraz, praktika klinikoan ematen den “dilema” antigorputz eramaileak diren pazienteen artean zein paziente tratatu behar den erabakitzea izan ohi da ^(2,10).

Ondorioz, prebentzio farmakologikoa zein pazienteetan jarriko den aukeratzeko, lehenengo egin beharrekoa arriskua baloratzea izango da. Horretarako, 2 aspektu dira garrantzitsuak: (i) antigorputz profila eta (ii) tronbosia izateko beste arrisku gehigarriak (“inpaktu bikoitzaren” teoriaren arabera, bigarren “inpaktuaren” eragileak, hain zuzen ere) izatea ⁽²⁾. Lehenengoari dagokionez, aurretik aipatu bezala, 3 antigorputz antifosfolipidoak positibo izatea arrisku tronbotiko altuenarekin erlazionatu da, AL positiboarekin batera (**4 Taula**). Beste arrisku gehigarrien artean, hurrengoak dira garrantzitsuenak: adin nagusia izatea, arrisku faktore kardiobaskular tipikoak (hipertentsio arteriala –HTA–, lipidoen profil aterogenikoa, obesitatea, menopausia goiztiarra, sedentarismoa), hartutako zain tronbosi abiarazleak izatea (erretzea, estrogenodun pilula antisorgailuak, haurdunaldia, puerperioa, immobilizazioa, etab.), herentziaz jasotako hiperkoagulabilitate egoerak (C/S proteinen defizientzia, Leiden V faktorearen mutazioa), eta LES-arekin erlazionatutako arrisku faktoreak. Arrisku faktore guzti hauek kontuan izatea garrantzitsua den aldetik, tronbosi arriskua neurtzeko zenbait tresna garatu dira azken urteetan, bi, nagusiki: GAPSS eta aPL-Score. Horien benetako erabilgarritasuna praktika klinikoan baloratzeke dagoen arren, tronbosiaren predikzio ona egiten dutela baieztatzen dute ikerketa batzuek ⁽¹⁰⁾.

Bi aspektu horiek baloratu direnean, gaur egungo prebentzio primarioaren algoritmo proposamena honakoa da ⁽¹⁰⁾, **4 Irudian** ikusten den moduan:

(I) Lehenengo, klinikoki esanguratsua den antigorputz profila duten pazienteak hautatzen dira.

(II) Ondoren, ekidin daitezkeen arrisku faktore kardiobaskularren eliminazioa eta tronbosi benosoaren prebentzioa egiten da. Arrisku faktore kardiobaskularren kontrola ohiko populazioan egiten den bezala egiten da paziente hauetan, osasun sistemaren jarraibideek agintzen duten bezala. Tronbosi benosoaren prebentzioan, aldiz, gogoratzekoak izango dira immobilizazio luzeak, hegazkin bidai luzeak, periodo post-kirurgikoa, haurdunaldia, haurdunaldi osteko periodoa, etab.; eta gida klinikoek proposatzen dituzten neurri espezifikoak jarraituko dira kasu bakoitzean ⁽²⁾ (heparinarekin antikoagulazioa, neurri fisikoak).

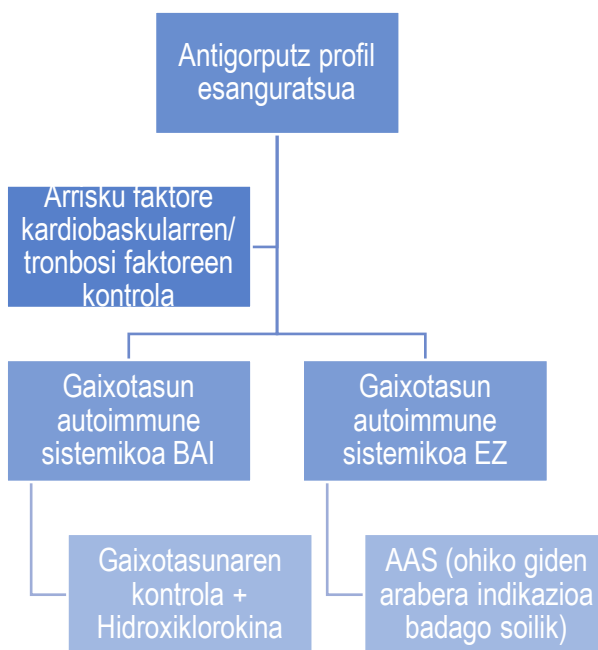
(II) Gainera, kontuan hartu behar izango da pazienteak LES bezalako gaixotasun autoimmunerik duen ala ez. Izatekotan, horren tratamendua mantendu beharko da, eta baita HCQ-ren gehikuntza baloratu, onartuta baitago LES duten pazienteen prebentzio primarioarako ^(10,30). Aldiz, gaixotasun autoimmune sistemikorik ez duten pazienteetan, estrategia ez da oso argia: HCQ erabileraren efikazia paziente hauetan ez dago frogatuta, eta horrez gain, dosi baxuko AAS-aren administrazioaren inguruko eztabaida handia da ⁽²⁷⁾. APLASA ikerketaren arabera, zeinetan AAS vs. Plazeboa konparatzen diren tronbosiaren prebentzio primarioarako, AAS dosi baxutan erabiltzeak ez du onurarik ekartzen tronbosi tasaren murrizketan ^(2, 10); kontrara, efektu hau baloratzen duten beste bi meta-analisitan AAS-ak tronbosi arriskua jaisten duela ondorioztatu da, batez ere tronbosi arterialari dagokionez. Hala ere, meta-analisi hauen emaitzak ez dira erabat argiak, ikerketa guztiak ez baitzeuden analisisian sartuta (APLASA ikerketa, adibidez) ⁽¹⁰⁾. Beraz, emaitza argiagoen faltan, AAS-a antigorputz positibotasun iraunkorra eta kontrolatu ez diren bestelako arrisku faktore gehigarriak dituzten pazienteetan administratzea gomendatzen da ^(10,27).

Gainera, aipatutakoez gain, lehenengo tronbosi gertaera saihestu dezaketen beste zenbait terapia proposatu dira. Estatinak, adibidez, algoritmoko (II) pausuan erabiltzea gomendatzen da, osasun sistemako giden arabera pazienteek behar badituzte; hau da, populazio orokorrean bezala, arrisku esanguratsuko dislipemiak estatinekin tratatzen

dira; dislipemiarik gabeko pazienteetan, aldiz, estatinak ez daude indikatuta tronbosiaren prebentzio primarioarako ^(10,30).

Beste alde batetik, ikusi da D bitaminak hainbat funtzio immunomodulatzailerik betetzen dituela; are gehiago, D bitaminaren defizientziak ohikoak dira gaixotasun autoimmuneetan, eta badirudi bere maila baxuak tronbosi arterial eta benosoarekin erlazionatuta egon daitezkeela, baita SAF-aren beste adierazpen kliniko batzuekin ere. Hortaz, antigorputz positiboak dituzten pazienteetan ohiko populazioaren jarraibide berak mantentzea gomendatzen da, D bitaminak maila egokietara zuzenduz ⁽³⁰⁾.

4 Irudia. Sindrome antifosfolipidoaren prebentzio primarioarako proposatutako algoritmoa, antigorputz antifosfolipidoen profil arriskutsua duten pazienteetan. Hurrengo artikulutik egokitua: Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D. Primary Thrombosis Prophylaxis in Persistently Antiphospholipid Antibody-Positive Individuals: Where Do We Stand in 2018? *Curr Rheumatol Rep* 2018 11/01;20.



4.4.3 Sindrome antifosfolipido katastrofikoaren tratamendua

SAFK maneiurako dauden ebidentzia nagusiak aurretik aipatutako “CAPS Registry” erregistro internazionaletik datoz ⁽²⁹⁾. Honen arabera, SAFK tratatzeko estrategia nagusiak bi dira: lehenengoa, heparinaren bidezko antikoagulazio, kortikosteroide eta

plasma transfusio bidezkoa, %77.8-ko errekupeazio tasarekin. Bigarrena, antikoagulazio, kortikosteroide, plasma transfusio eta zain barneko immunoglobulinen administrazioa (%69-ko kontrol tasarekin). Edozein kasutan, hain koadro kliniko larria izanez, Zaintza Intentsiboko Unitateetan jarraitu behar dira paziente hauek. Aipatutako neurriak nahikoa ez direnean, bigarren lerroko beste farmako batzuk administratu daitezke, rituximab edo eculizumab, adibidez, nahiz eta horien erabilera ez dagoen frogatuta eta anekdotikoa den.

4.4.4 Kasu klinikoa

Lan honetan aztertzen ari den kasu klinikoaren pazientean jada gertaera tronbotiko bat gertatu izan denez, kasu honetan bigarren mailako prebentzioa da jarraitu beharreko estrategia. Alde batetik, 2016ko irailean gertatutako zain tronbosi eta birika tronboenbolismo episodioetan, pisu molekular baxuko heparinekin tratatua izan zen; ondoren, Hematologiako kontsultan azenokumarolarekin tratamendua indikatu zitzaion, indefinitua.

Hala, jarraitutako pausuak egokiak izan dira paziente honen manei terapeutikoari dagokionez: alde batetik, gertaera akutua heparinarekin tratatzeagatik, eta bestetik, modu indefinituan K bitaminaren antagonista bat jartzeagatik tratamendu bezala. Izan ere, kasu honetan, zain tronbosiaren aurrekaria izanda, terapia farmakologikoak ez dauka eztabaidarik: K bitaminaren antagonista intentsitate moderatuan, bizitza osoan zehar mantentzeko. Edozein kasutan, eta ohiko populazioan egiten den bezala, ekidin daitezkeen bestelako arrisku faktoreen detekzio eta tratamendua egitea ere garrantzitsua litzateke. Bestalde, paziente gazteetan azenokumarolaren bidezko antikoagulazio indefinitua ez da ohiko egoera, eta ohiko bizitza eta lan egoerak zaildu ditzake; hala, nahiz eta egoera hau aho bidezko antikoagulatzaile berriak erabiltzeko justifikazioa izan daitekeen, gaur egungo gomendioen arabera, ez dago indikatuta SAF duten pazienteetan hauek erabiltzea, aipatu bezala, horien eraginkortasuna arlo honetan ez dagoelako erabat argi.

5. EZTABAIDA ETA ONDORIOAK

SAF-aren elementu nagusien analisisa egitean, horietako bakoitzean puntu komunak eta kontraesanak identifikatzen dira; hortaz, hainbat aspektutan ezezaguna eta aldi

berean konplexutasun altuko sindromea dela ondorioztatu daiteke. Lehenengo eta behin, adostasuna dago SAF-aren definizioari dagokionez: fenomeno tronbotiko edo haurdunaldiaren konplikazioak jazotzen direneko gaixotasuna da, aFL (anti- β 2GPI, aCL eta AL) positibo iraunkorren presentzian. Ez dira erabat ezagunak ez gaixotasunaren ezta aFL-en benetako prebalentziak, baina sindromearen prebalentziaren estimazioa 100.000 pertsonako 40-50 kasu inguru izanda, ohiko jardura klinikoan ahaztu behar ezin den gaixotasuna da.

Luze aztertu dira aFL-ek tronbosia eragiteko erabiltzen dituzten mekanismoak: plasmako hainbat proteinekin elkarrekintzak eraginez (β 2GPI, Annexinak, protrombina), zelula ezberdinetan (zelula endotelialak, monozitoak, plaketak, neutrofiloak) bide inflamatorio anitzak pizten dituzte, azkenean tronbosian bukatzen direnak. Kontestu honetan, adostasuna dago bi kontzepturen inguruan: alde batetik, patogenesisian esangura handiena duen plasma proteina β 2GPI dela, baina era berean tronbosia multifaktoriala dela, eta hortaz, ezinbestekoa dela tronbosia gertatzeko bestelako arrisku faktoreen detekzioa egitea pazienteen balorazioa egiteko orduan. Dena den, aipatutakoak ez dira urteetan zehar aztergai izan diren antigorputz bakarrak, eta gero eta ikerketa gehiagok azpimarratzen dute sailkapen irizpideen barruan sartzen ez diren beste antigorputz-antifosfolipidoen (Fosfatidil-serina/Protrombina konplexuaren aurkako antigorputzak, β 2GPI-aren I domeinuaren aurkako antigorputzak, adibidez) ikerketa ere egitearen beharra, balitekeelako horiek ere rol patogeniko esanguratsua izatea.

Sindromearen sailkapenerako hainbat irizpide ezarrita daude, 1999. urtean argitaratu eta 2006.-ean berrikusitakoak, irizpide kliniko eta laborategiko irizpideetan banatzen direnak; talde bakoitzetik gutxienez bat betetzen denean, kontsideratzen da pazienteak SAF daukala. Irizpide horiek “benetako” SAF bat identifikatzeko eta ezaugarri homogeneoak dituzten kohorteak biltzeko baliagarriak badira ere, irizpide horietatik kanpo SAF-aren espektro klinikoa (eta analitikoa) askoz zabalagoa da. Irizpide analitikoak aipatutako antigorputz antifosfolipidoak dira, eta kriterio berrien berrikuspena egiteko beharrak aurretik azaldutakoak. Adierazpen klinikoei dagokionez, tipikoak eta diagnostikoak diren fenomeno tronbotikoez gain, SAF duten pazienteek beste hainbat gertaera kliniko aurkezten dituzte: tronbozopenia, bihotz balbulen disfuntzioa, adierazpen neurologikoak edota azaleko afektazioa. Izatez, “the

Antiphospholipid Antibodies Task Force in Clinical Manifestations” lan taldeak irizpide kliniko horien berrikuspena proposatzen du, gaur egun daudenez gain, diagnostikorako esanguratsuak izan daitezkeen beste batzuk sartzeko.

SAF-aren tratamenduaren arloan bi estrategia nagusi bereizten dira, pazienteak gertaera tronbotikorik izan duen ala ez kontuan hartuz: prebentzio sekundarioa eta primarioa, hurrenez hurren. Orokorrean, bi horien alorrean argitu gabeko hainbat aspektu daude oraindik, eta beraz, egungo gomendioak pazienteekin egindako saio klinikoetan eta horietan emaitza onenak emandako terapietan oinarrituta daude. Bigarren mailako prebentzioan, zain tronbosia gertatu den kasuetan, intentsitate moderatuko K bitaminaren antagonisten bidezko antikoagulazioa ematen da (INR 2-3 artekoa), bizitza osorako mantenduz (arrisku profil baxuan indikazio hau alda daitekeelarik). Tronbosi arteriala gertatu bada, aldiz, terapia bat edo beste aukeratzeko ebidentzia faltaren aurrean (tratamendu bat edo beste babesten duten ikerketen diseinua erabat fidagarria ez izateagatik), zentro batetik bestera estrategia aldakorra da: batzuek warfarina/azenokumarol bidezko antikoagulazioa intentsitate moderatuan ematen dute, beste batzuek intentsitate altuan (INR 3-4). Gainera, azido azetilsalizilikoarekin edo gabe administratu dezakete aipatutako terapia. Hasierako terapiak porrot egiten duenean, gaur egun ez dago egoera horren aurrean nola erantzun behar den definitzen duen jarraibiderik, eta proposamen guztiak erabat balidatu gabeko ikerketetatik datoz, baita adituen iritzietatik ere. Horrela, 3 dira gomendio nagusiak: Antigorputz Antifosfolipidoen azken kongresu internazionalaren lan taldeak egindako txostenaren arabera, LES duten pazienteetan hidroxiklorokinaren erabilera, eta gainontzeko pazienteetan, edo B linfozitoen inhibizioa (Rituximab bidez) edo pisu molekular baxuko heparinak. Bestalde, nahiz eta azken urteetako SAF-aren tratamenduaren arloko ikerketa askoren elementu zentrala aho bidezko antikoagulatzaile berrien ingurukoa izan, hauen erabilera ez dago gomendatuta, bere eraginkortasunaren inguruko datu nahikoa ez dagoelako. Hala ere, azken horien eta bestelako terapia berrien sartzea (estatinak, N-azetilzisteina), gaixotasunaren mekanismo patogeniko berriak ezagutzen diren heinean, oraindik debatean dauden aspektuak dira, horietako asko terapia potentzial alternatibo bezala proposatzen direlarik.

Prebentzio primarioaren esferan, datu erabat fidagarrien faltaren ondorioz, gaur egun ez da gomendatzen dosi baxuko azido azetil-salizilikoaren erabilera sistematikoa prebentzio mota honetarako. Oro har, ohiko populazioan ere agertzen diren arrisku faktore kardiobaskularren eliminazioa eta tronbosi benosoaren ohiko prebentziorako neurriak hartzea gomendatzen da, eta paziente bakoitzaren antigorputz profilaren arabera, neurri farmakologiko zehatzak baloratzea.

Ondorioz, urte batzuk atzera konparatuta, gaur egungo SAF-aren inguruko jakintza handia dela esan daiteke, baina ez nahikoa. Izan ere, jarduera medikoaren azken helburua paziente hauetan sindromearen prebentzio eta tratamendu optimoa egitea dira. Horiek modu egokian aurrera eramateko, ezinbestekoak dira hainbat aspektu: alde batetik, sindromearen diagnostikoa egiteko, beharrezkoak dira sailkapen irizpide argiak eta eguneratuak, eta era berean, horiek ezartzeko beharrezkoa da gaixotasuna errotik ezagutzea, hau da, ikerketaren bidez sindromearen mekanismo patogeniko guztiak argitzea. Mekanismo hauek ondo ezagutzeak, gainera, zuzenean tratamendu berri eta zehatzagoen bilaketan lagundu dezake.

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Clark KEN, Giles I. Antiphospholipid syndrome. *Medicine* 2018 02/01; 2019/04;46(2):118-125.
- (2) Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, Tincani A, Ruffatti A, Meroni PL. The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach. *Journal of Autoimmunity* 2018 June 2018;90:1-27.
- (3) D. Lockshin M, Nigel Harris E. History of Antiphospholipid Antibody. In: D. Lockshin M, Erkan D, editors. *Antiphospholipid Syndrome. Current Research Highlights and Clinical Insights Switzerland*: Springer; 2017. p. 3-11.
- (4) Unlu O, Domingues V, Ramires de Jesús G, Zuily S, Espinosa G, Cervera R, et al. Definition and Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. In: D. Lockshin M, Erkan D, editors. *Antiphospholipid Syndrome. Current Research Highlights and Clinical Insights Switzerland*: Springer; 2017. p. 147-169.

- (5) Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018 05/24; 2019/04;378(21):2010-2021.
- (6) Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017 03/01; 2019/04;151:S43-S47.
- (7) Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2013 03/14; 2019/04;368(11):1033-1044.
- (8) Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards, in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012 04/01; 2019/04;157(1):47-58.
- (9) Cervera R, Khamasra MA, Shoenfeld Y, T Camps M, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2014 01/24;74.
- (10) Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D. Primary Thrombosis Prophylaxis in Persistently Antiphospholipid Antibody-Positive Individuals: Where Do We Stand in 2018? *Curr Rheumatol Rep* 2018 11/01;20.
- (11) Galli M, Reber G, De Moerloose, P., De Groot, P.G. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008 02/01; 2019/04;6(2):399-401.
- (12) Bertolaccini ML, Sanna G. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2016, 5(F1000 Faculty Rev):2908
- (13) de Groot PGD, de Laat B, Rand J., Vlachoyiannopoulos P, El-Assaad F, Krilis SA, et al. Natural Proteins Involved in Antiphospholipid Syndrome. In: D. Lockshin M, Erkan D, editors. *Antiphospholipid Syndrome. Current Research Highlights and Clinical Insights Switzerland*: Springer; 2017. p. 15-27.
- (14) Molhoek JE, de Groot PG, Urbanus RT. The Lupus Anticoagulant Paradox. *Semin Thromb Hemost* 2018;44(05):445-452.

- (15) Rand JH, Wolgast LR. Chapter 141 The Antiphospholipid Syndrome. Hematology; 2018. p. 2088-2101.
- (16) Baroni G, Banzato A, Bison E, Denas G, Zoppellaro G, Pengo V. The role of platelets in antiphospholipid syndrome. Platelets 2017 11/17;28(8):762-766.
- (17) Willis R, Cohen H, Giles I, S. Knight J, Krilis SA, Rahman A, et al. Mechanisms of Antiphospholipid Antibody Mediated Thrombosis. In: D. Lockshin M, Erkan D, editors. Antiphospholipid Syndrome. Current Research Highlights and Clinical Insights Switzerland: Springer; 2017. p. 77-116.
- (18) Knight JS, Meng H, Coit P, Yalavarthi S, Sule G, Gandhi AA, et al. Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. JCI insight 2017 09/21;2(18):e93897.
- (19) Du VX, Kelchtermans H, de Groot PG, de Laat B. From antibody to clinical phenotype, the black box of the antiphospholipid syndrome: Pathogenic mechanisms of the antiphospholipid syndrome. Thromb Res 2013 09/01; 2019/04;132(3):319-326.
- (20) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006 02/01; 2019/04;4(2):295-306.
- (21) Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo M, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. Autoimmunity Reviews 2015 May 2015;14(5):401-414.
- (22) Bertolaccini M, Amengual O, Artim-Eser B, Atsumi T, de Groot PG, de Laat B, et al. Clinical and Prognostic Significance of Non-criteria Antiphospholipid Antibody Tests. In: D. Lockshin M, Erkan D, editors. Antiphospholipid Syndrome. Current Research Highlights and Clinical Insights Switzerland: Springer; 2017. p. 171-187.

- (23) Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(9):917-930.
- (24) Pengo V, Denas G. Diagnostics and treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome (APS): A personal perspective. *Thromb Res* 2018 09/01; 2019/04;169:35-40.
- (25) Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B, the Subcommittee on LA. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018 04/01; 2019/04;16(4):809-813.
- (26) Amigo M, Oku K, Sciassia S, Goycochea Robles MV, Zuily S, Amengual O, et al. Disease and Risk Measurement Criteria in Antiphospholipid Syndrome. In: Michael D L, Erkan D, editors. *Antiphospholipid Syndrome. Current Research Highlights and Clinical Insights Switzerland*: Springer; 2017. p. 189-199.
- (27) Crowther M, Legault KJ, Garcia DA, Tektonidou M, Ugarte A, Bruce IN, et al. Prevention and Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. In: Michael D. L, Erkan D, editors. *Antiphospholipid Syndrome. Current Research Highlights and Clinical Insights Switzerland*: Springer; 2017. p. 223-233.
- (28) Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cameli AM, Denas G, et al. An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related conditions. *TheScientificWorldJournal* 2014;2014:341342; 341342-341342.
- (29) Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2018;44(05):419-426.
- (30) Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Autoimmunity Reviews* 2014 June 2014;13(6):685-696.